

**ANA ALZIRA FENALTE STREHER**

**NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA DURANTE OS PRIMEIROS  
NOVENTA DIAS EM CRIANÇAS NASCIDAS PEQUENAS  
PARA A IDADE GESTACIONAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial à  
obtenção do título de Mestre em Pediatria, Curso  
de Pós-Graduação em Pediatria, Setor de  
Ciências da Saúde, Universidade Federal do  
Paraná.

Orientadora:

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Margaret Cristina da Silva Boguszewski

CURITIBA  
2001

*Dedico este trabalho aos meus pais, eternamente amados, João Francisco (in memoriam) e Cirley, pelo amor, confiança e exemplo de vida. Ao Leandro, meu esposo, pelo amor, carinho e apoio durante todos os momentos.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Margaret Boguszewski, MD, PhD, pelo apoio constante em todos os momentos de minha estada na cidade de Curitiba, pelo incentivo à pesquisa, pela orientação deste trabalho, pela amizade, pelo carinho e principalmente pelo exemplo de pessoa e profissional dedicada.

Aos Professores Romolo Sandrini Neto e Luiz de Lacerda Filho, pela amizade, pela oportunidade de trabalhar na UEP e pelos ensinamentos em Endocrinologia Pediátrica.

Ao Professor Bonald Cavalcante de Figueiredo, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Pediatria, pelo incentivo na realização desta tese.

Aos Professores do Departamento de Pediatria, pela contribuição na formação profissional.

Aos Professores da Unidade de Neonatologia: Mitsuru Miyaki, Antônio Carlos Bagatin, Marcos Parolin Ceccatto, Mônica Nunes Lima Cat e Carmem Donim; aos Professores substitutos: Ana Lúcia Sarquis e Regina Paula G.V.C. da Silva; à médica contratada Maria Cristiane Viertel e aos residentes, pelo auxílio e colaboração.

Ao Professores, aos médicos e aos residentes da Obstetrícia, na pessoa do Professor José Soria Arrabal, pelo auxílio na coleta de sangue de cordão umbilical, auxílio que viabilizou a realização deste trabalho.

Às enfermeiras e auxiliares de enfermagem do Centro Obstétrico, na pessoa da Enfermeira Regina Célia Tanaka Nunes, pelo auxílio na coleta, identificação e armazenagem das amostras de sangue de cordão umbilical, e pela compreensão da importância deste serviço para a realização deste trabalho.

Às enfermeiras, aos auxiliares de enfermagem e às secretárias do Alojamento Conjunto, na pessoa de Idalina Marly da Luz, pelo auxílio na orientação junto aos pais das crianças participantes deste trabalho e pela compreensão.

A mestre Marise e aos acadêmicos Jean, Guilherme e Mariko, pelo auxílio direto na coleta de dados deste trabalho.

Ao Serviço de Puericultura, em especial à Professora Marizilda Martins Gavriloff, às médicas voluntárias Giovana Dengo e Iolanda Maria Novadski; a todos residentes e especializandos da Pediatria, às secretárias, à assistente social e à equipe de enfermagem, pelo atendimento e orientação das crianças que participaram deste trabalho, permitindo assim o seguimento longitudinal destas crianças.

À Professora Kerstin Albertsson-Wikland, MD, PhD, pelo intercâmbio com o *International Pediatric Growth Research Centre, Göteborg University* e pelo financiamento das análises hormonais realizadas neste trabalho.

À Professora Martha Sanchèz, pelos ensinamentos em Metodologia Científica.

Ao Professor Luis Caleffe, pelos ensinamentos em bioestatística.

Às secretárias do Departamento de Pediatria, pelo trabalho e colaboração.

Aos amigos e colegas da Unidade de Endocrinologia Pediátrica: Adriana, Carla, Fabrício, Francisca, Jandyra, Rosana, Suzana; às secretárias Anita, Marli, Neusa e Verinha; às técnicas de laboratório Célia e Elis; às enfermeiras Dirce e Leonor; às auxiliares de enfermagem Mariangela e Terezinha, às zeladoras Marli e Alice que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização deste trabalho e tornaram a UEP um local de trabalho agradável.

Em especial as minhas colegas de residência: Lethusa, Milene e Rilene, pelo carinho com que me acolheram na cidade de Curitiba, pela amizade, pelo apoio e pelas pessoas maravilhosas que vocês são.

Aos meus colegas de mestrado: Anna Letícia, Riedi e Sílvia, pelos bons momentos de convivência, pelo companheirismo, pela amizade, pelo apoio, pelo carinho e pela oportunidade de ter conhecido pessoas admiráveis como vocês.

Ao amigo e colega Sérgio Baldisserotto, pelo apoio e pela colaboração na realização deste trabalho.

À minha família pelo carinho e apoio em todos os momentos desta jornada. Em especial aos meus irmãos Lizete, Gerick, Roger e a minha irmã gêmea Ninon, pelo amor sempre presente entre nós todos.

Não esquecendo de agradecer aos meus pequenos e tão importantes sobrinhos: Éric, Carlos Eduardo, Letícia, Thaísa, Matheus e Mariana, meus grandes inspiradores na busca do aperfeiçoamento profissional.

Aos colegas do Hospital Nossa Senhora da Conceição, onde realizei minha formação de pediatra e neonatologista. Em especial ao mestre Daniel Turik Schazan, pelo carinho, pela amizade e por ajudar-me na descoberta deste mundo encantador que é a neonatologia. A mestre Silvia Raquel Nilman Magdaleno, pelos ensinamentos em neonatologia e a mestre Ivana Varela, pelo incentivo na busca de meus ideais e pelo exemplo de pesquisadora e profissional a ser seguido.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

Às crianças e suas famílias, o meu carinho e o meu agradecimento todo especial. São pequenos e «grandes» incentivadores da ciência. Agradeço pela paciência e pela doação pessoal na realização deste estudo.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>viii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>ix</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>xi</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>xii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xiii</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 OBJETIVOS .....	2
1.2 HIPÓTESE.....	3
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>4</b>
2.1 PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL (PIG) .....	4
2.1.1 Definição.....	4
2.1.2 Incidência.....	5
2.1.3 Etiologia.....	6
2.1.4 Crescimento em Crianças Nascidas PIG.....	7
2.2 COMPOSIÇÃO CORPORAL FETAL. ....	9
2.3 LEPTINA.....	10
2.3.1 Histórico .....	10
2.3.2 Genética .....	11
2.3.3 Circulação da Leptina.....	13
2.3.4 Receptores da Leptina.....	14
2.3.5 Leptina no Feto, no Recém-nascido e Durante os Primeiros Dias de Vida.....	16
<b>3 PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>22</b>
3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES .....	23
3.1.1 Crianças Nascidas PIG.....	23
3.1.2 Crianças Nascidas AIG (Grupo Controle).....	23
3.2 ESTIMATIVA DA IDADE GESTACIONAL.....	24
3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA .....	24
3.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA .....	25
3.5 DOSAGENS HORMONAIS .....	26
3.5.1 Método para Leptina.....	27

3.6 MÉTODOS ESTATÍSTICOS .....	28
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>29</b>
4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA .....	29
4.1.1 Crianças ao Nascimento.....	29
4.1.2 Crianças com Quarenta e Oito Horas de Vida.....	31
4.1.3 Crianças até os Noventa Dias de Vida.....	33
4.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL .....	35
4.2.1 Leptina em Sangue de Cordão Umbilical .....	35
4.2.2 Leptina com Quarenta e Oito Horas de Vida.....	41
4.2.3 Leptina até os Noventa Dias de Vida.....	45
4.2.4 Gênero.....	50
4.2.5 Tipo de Parto.....	51
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>53</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>64</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO 1 - CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA.....</b>	<b>66</b>
<b>ANEXO 2 - CARTA DE ESCLARECIMENTO AOS PAIS .....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO 3 - CARTA DE ESCLARECIMENTO AOS PAIS (GRUPO CONTROLE) ..</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO 4 - DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO .....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXO 5 - DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO (GRUPO CONTROLE).....</b>	<b>74</b>
<b>ANEXO 6 - PROTOCOLO DE ATENDIMENTO.....</b>	<b>76</b>

## LISTA DE TABELAS

1	CARACTERÍSTICAS AO NASCIMENTO DAS CRIANÇAS PIG E AIG .....	30
2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG COM 48 HORAS DE VIDA .....	31
3	CORRELAÇÕES ENTRE O PESO DA PLACENTA E AS VARIÁVEIS CLÍNICAS AVALIADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NO GRUPO AIG .....	33
4	PESO AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG .....	33
5	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AVALIADAS ATÉ 90 DIAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG.....	34
6	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AVALIADAS ATÉ OS 90 DIAS NAS CRIANÇAS NASCIDAS AIG.....	34
7	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS OBSERVADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG.....	38
8	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA DE 48 HORAS DE VIDA E AS VARIÁVEIS CLÍNICAS AVALIADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG .....	43
9	CORRELAÇÕES ENTRE A PERCENTAGEM DE MUDANÇA DA LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO PARA SANGUE COM 48 HORAS DE VIDA E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS OBSERVADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG.....	44



## LISTA DE FIGURAS

1	RECEPTOR DA LEPTINA .....	15
2	PESO AO NASCIMENTO, CONFORME A IDADE GESTACIONAL, NOS GRUPOS PIG (●) E AIG (o) .....	30
3	TALHE DAS CRIANÇAS COM 48 HORAS DE VIDA CONFORME A IDADE GESTACIONAL, NOS GRUPOS PIG (●) E AIG (o) .....	32
4	NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E NO GRUPO CONTROLE .....	36
5	LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL, CONFORME A IDADE GESTACIONAL, NOS GRUPOS PIG (●) E AIG (o) .....	37
6	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E O PESO, O TALHE, O ÍNDICE PESO/TALHE (EXPRESSOS EM SCORE Z) E O ÍNDICE PONDERAL AO NASCIMENTO NOS GRUPOS PIG E AIG .....	38
7	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E O PESO, O TALHE, O ÍNDICE PESO/TALHE E O ÍNDICE PONDERAL AO NASCIMENTO NO GRUPO AIG .....	39
8	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E O PESO DE NASCIMENTO, O PERÍMETRO TORÁCICO E O PESO DE 48 HORAS NO GRUPO PIG .....	40
9	NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E DE CRIANÇAS COM 48 HORAS DE VIDA NOS GRUPOS PIG E AIG .....	41
10	VARIAÇÃO INDIVIDUAL DOS NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E EM SANGUE DE CRIANÇAS COM 48 HORAS DE VIDA NOS GRUPOS PIG E AIG .....	42
11	CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL PARA SANGUE DE CRIANÇAS COM 48 HORAS DE VIDA E O PESO DE NASCIMENTO E O PESO DE 48 HORAS DE VIDA NO GRUPO AIG .....	45
12	NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL, COM 48 HORAS E ATÉ OS 90 DIAS DE VIDA PARA AS CRIANÇAS NASCIDAS PIG .....	46

13	NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL, COM 48 HORAS E ATÉ OS 90 DIAS DE VIDA PARA AS CRIANÇAS NASCIDAS AIG.....	47
14	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA EM CRIANÇAS DE 90 DIAS DE VIDA E O PESO DE 90 DIAS, O TALHE DE 90 DIAS, O PERÍMETRO CEFÁLICO, O PERÍMETRO TORÁCICO, O COMPRIMENTO DO SEGMENTO INFERIOR E A CIRCUNFERÊNCIA DO MEMBRO INFERIOR NO GRUPO PIG .....	48
15	CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE LEPTINA DE 48 HORAS DE VIDA PARA ATÉ OS 90 DIAS DE VIDA COM O GANHO NO TALHE, O TALHE, O GANHO DE PESO E O PESO AFERIDO ATÉ OS 90 DIAS DE VIDA NO GRUPO PIG.....	49
16	CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE LEPTINA DE 48 HORAS DE VIDA PARA ATÉ OS 90 DIAS DE VIDA COM O GANHO DE PESO NO GRUPO AIG .....	50
17	NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL, EM MENINAS E MENINOS NASCIDOS PIG E AIG .....	51

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIG	- Adequado para a idade gestacional
DP	- Desvio padrão
GH	- Growth hormone
GIG	- Grande para a idade gestacional
IG	- Idade gestacional
IGF-1	- Insulin-like growth factor I
IGFBP-3	- IGF-binding protein-3
IP	- Índice ponderal
JAK	- Janus kinase
OB-R	- Receptor da leptina
OB-Re	- Receptor da leptina forma solúvel
PC	- Perímetro cefálico
PN	- Peso de nascimento
PIG	- Pequeno para a idade gestacional
PN	- Peso de nascimento
PT	- Perímetro torácico
RCIU	- Retardo do crescimento intra-uterino
RIA	- Radioimmuneassay
STAT	- Signal transducers and activators of transcription

## RESUMO

Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) apresentam um risco maior de baixo peso e baixa estatura. A leptina, produto do gene *ob* e hormônio secretado pelos adipócitos, através do controle do apetite e do gasto energético, está diretamente relacionado à nutrição e a composição corporal em humanos. OBJETIVOS: avaliar as concentrações de leptina ao nascimento, com 48 horas de vida e até 90 dias de vida em crianças nascidas PIG e em crianças com tamanho adequado para a idade gestacional (AIG); correlacionar as concentrações de leptina com as variações de peso nos primeiros dias de vida. PACIENTES E MÉTODOS: 160 recém-nascidos a termo [57 PIG, 25 meninos, peso de nascimento (PN)  $-2,44 \pm 0,51$  DP e talhe  $-2,28 \pm 0,64$  DP; 103 AIG, 46 meninos, PN  $-0,89 \pm 0,76$  DP e talhe  $-0,60 \pm 0,72$  DP] foram incluídos no estudo. Foram coletadas amostras de sangue do cordão umbilical, com 48 horas de vida e em 22 crianças nascidas PIG e 21 crianças nascidas AIG foram coletadas amostras de sangue até 90 dias de vida com média de 63 dias de vida. A concentração de leptina foi avaliada por radioimunoensaio (RIA) (Human Leptin RIA Kit, Linco Research, Inc. St Charles, MO, USA). RESULTADOS: a concentração média de leptina ao nascimento foi menor no grupo PIG ( $3,82 \pm 2,72 \mu\text{g/L}$ ) comparado com o grupo AIG ( $6,14 \pm 4,61 \mu\text{g/L}$ ;  $P < 0,001$ ). As concentrações de leptina com 48 horas diminuíram para  $1,68 \pm 0,46 \mu\text{g/L}$  (diminuição de 26,88%) no grupo PIG e para  $1,80 \pm 0,74 \mu\text{g/L}$  (diminuição de 49,47%) no grupo AIG, desaparecendo a diferença entre os dois grupos. As concentrações de leptina ao nascimento correlacionaram-se com o PN no grupo PIG ( $r=0,32$ ;  $P=0,01$ ) e no grupo AIG ( $r=0,37$ ;  $P < 0,0001$ ), porém não com o talhe de 48 horas de vida. Nas crianças nascidas PIG que foram avaliadas em média aos 63 dias de vida, foi encontrado um aumento percentual médio diário no peso comparado ao peso de nascimento de  $1,20 \pm 0,39\%$ /dia e no talhe de  $0,29 \pm 0,05\%$ /dia, comparado com  $0,87 \pm 0,44\%$ /dia e  $0,34 \pm 0,36\%$ /dia no grupo AIG ( $P < 0,01$  e  $P < 0,05$ , respectivamente), mostrando uma recuperação no peso nas crianças nascidas PIG. No mesmo período, o nível médio de leptina aumentou para  $4,40 \pm 2,23 \mu\text{g/L}$  e  $3,80 \pm 2,55 \mu\text{g/L}$  nos grupos PIG e AIG, respectivamente. As meninas apresentaram concentrações maiores de leptina em sangue de cordão ( $6,32 \pm 4,77 \mu\text{g/L}$ ) do que os meninos ( $4,06 \pm 2,87 \mu\text{g/L}$ ;  $P < 0,001$ ), independente do peso de nascimento. CONCLUSÕES: a concentração média de leptina em sangue de cordão foi menor em recém-nascidos PIG comparado com recém-nascidos AIG. Uma rápida diminuição dos níveis de leptina ocorreu após o nascimento em ambos os grupos, provavelmente secundária ao jejum relativo durante os primeiros dias de vida. Um aumento nas concentrações de leptina foi observado até os 90 dias de vida em ambos os grupos. As meninas apresentaram maiores níveis de leptina do que os meninos independente do peso de nascimento, demonstrando a presença do dimorfismo sexual desde o nascimento.

## ABSTRACT

Children born small for gestational age (SGA) are of an increased risk of low weight and short stature. Leptin, the protein product of the *ob* gene secreted by the adipose tissue, is involved in the control of appetite and energy expenditure. AIMS: to evaluate leptin concentrations at birth, at 48 hours of life and until at 90 days of life in infants born SGA and born appropriate-for-gestational age (AGA); to correlate the leptin concentrations with the infants weight changes during the first days of life. PATIENTS AND METHODS: 160 full-term newborns [57 SGA, 25 males, birth weight (BW)  $-2,44 \pm 0,51$  and birth length (BL)  $-2,28 \pm 0,64$  SDS; 103 AGA, 46 males, BW  $-0,89 \pm 0,76$  and BL  $-0,60 \pm 0,72$  SDS] were included in the study. Samples from umbilical cord and at 48 hours of life were collected. In 22 children born SGA and in 21 born AGA, samples were also collected at mean of 63 days. Leptin was measured using a previously reported radioimmunoassay (RIA) (Human Leptin RIA Kit, Linco Research, Inc. St Charles, MO, USA). RESULTS: mean leptin concentration at birth was lower in the SGA children ( $3,82 \pm 2,72 \mu\text{g/L}$ ) compared to the AGA group ( $6,14 \pm 4,61 \mu\text{g/L}$ ;  $P < 0,001$ ). Leptin levels at 48 hours decreased to  $1,68 \pm 0,46 \mu\text{g/L}$  (26,88% decrease) in the SGA group and to  $1,80 \pm 0,74 \mu\text{g/L}$  (49,47% decrease) in the AGA group, with no difference in leptin levels between the groups at this time. Leptin levels at birth correlated to BW in the SGA ( $r = 0,32$ ;  $P = 0,01$ ) and in the AGA ( $r = 0,37$ ;  $P < 0,0001$ ) groups, but not with size at 48 hours. In the SGA group evaluated until 63 days of life, a mean daily increase in weight compared to weight at birth of  $1,20 \pm 0,39$  %/day and in height of  $0,29 \pm 0,05$  %/day was found, compared with  $0,87 \pm 0,44$  %/day and  $0,34 \pm 0,36$  %/day in the AGA group ( $P < 0,01$  and  $P < 0,05$ , respectively), showing the catch-up in the SGA children. At this time, leptin levels increased to  $4,40 \pm 2,23 \mu\text{g/L}$  and to  $3,80 \pm 2,55 \mu\text{g/L}$  in the SGA and AGA children, respectively. Cord blood leptin levels were markedly higher in females newborns ( $6,32 \pm 4,77 \mu\text{g/L}$ ) compared to males newborns ( $4,06 \pm 2,87 \mu\text{g/L}$ ;  $P < 0,001$ ) independent of the birth weight. CONCLUSIONS: leptin concentration are lower in SGA newborns compared to AGA babies. A rapid drop in leptin levels after birth occurs in both groups probably due to starvation during the first days of life. An increase in leptin levels occurs within 90 days of life in both groups. The females had higher cord leptin concentrations than males independent of the birth weight, showing a significant sexual dimorphism in leptin levels at birth.

## 1 INTRODUÇÃO

O retardo do crescimento intra-uterino (RCIU) é uma condição que cursa com parada ou lentificação do crescimento fetal. A expressão “pequeno para a idade gestacional” (PIG) indica a condição de ter nascido com peso e/ou talhe abaixo do esperado em relação à idade gestacional normal. A criança nascida PIG pode ou não ter sofrido RCIU (GARAGORRI *et al.*, 1997).

O nascimento PIG pode ocorrer por diminuição do aporte nutricional, por fatores genéticos, por fatores ambientais, entre outros. O avanço das técnicas em perinatologia tem aumentado a sobrevivência das crianças nascidas PIG (BOHRER, 1995).

Entre as conseqüências do nascimento PIG, estão os problemas relacionados ao crescimento e ao peso, pois as crianças nascidas PIG correm maior risco de apresentar baixa estatura e baixo peso.

A leptina, hormônio secretado pelo adipócito, está diretamente relacionado à nutrição e à gordura corporal em humanos. Além disso, a leptina tem influência sobre a função do eixo hipotálamo-hipófise-hormônios periféricos (Yu *et al.*, 1997). Entretanto, poucos estudos sobre a leptina durante os primeiros anos de vida, estão disponíveis.

A função da leptina *in utero* não é totalmente conhecida, mas parece regular o ganho de peso corporal, de adiposidade e, também, parece estimular a hematopoiese e linfopoiese no feto (MANTZOROS *et al.*, 1998).

O estudo da concentração sérica da leptina - sua relação com as variações do peso em crianças nascidas PIG -, pode aumentar a compreensão das conseqüências clínicas de se ter nascido PIG.

## 1.1 OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo avaliar os níveis séricos de leptina em crianças nascidas com baixo peso e/ou talhe e correlacioná-los com as variações do peso nos primeiros dias de vida.

Os objetivos específicos deste estudo incluem:

- Avaliar as concentrações séricas de leptina ao nascimento, com quarenta e oito horas de vida e até 90 dias de vida em crianças nascidas PIG, comparando-as com as concentrações encontradas em crianças nascidas com peso e estatura adequados para a idade gestacional (AIG).
- Correlacionar as concentrações de leptina encontradas no sangue de cordão umbilical com parâmetros antropométricos ao nascimento, tanto no grupo PIG como no grupo AIG.
- Mostrar as variações dos níveis séricos de leptina de sangue de cordão, com quarenta e oito horas e até noventa dias de vida.
- Correlacionar as variações das concentrações séricas de leptina de sangue de cordão, com quarenta e oito horas de vida e durante os primeiros noventa dias de vida, com as variações antropométricas, observadas nos grupos PIG e AIG, no mesmo período.

## 1.2 HIPÓTESE

- Os níveis séricos de leptina refletem o peso de nascimento, o estado nutricional e as variações de peso em crianças nascidas PIG.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 PEQUENO PARA A IDADE GESTACIONAL

#### 2.1.1 Definição

Vários critérios são considerados para definir um recém-nascido PIG. Os mais utilizados envolvem exclusivamente o peso da criança ao nascer. Por exemplo, é considerado PIG aquele com peso de nascimento menor do que 2500 gramas e com trinta e sete semanas de gestação ou mais; ou aquele com peso de nascimento abaixo de dois desvios padrões (DP) negativos em relação à idade gestacional e ao sexo. Também é utilizado como critério de definição o peso de nascimento abaixo do décimo percentil (ou quinto percentil), para a idade gestacional. Poucos autores levam em conta o talhe da criança ao nascimento para a definição de PIG (CHAUSSAIN *et al.*, 1994 ; KARLBERG, ALBERTSSON-WIKLAND, 1995).

O termo PIG tem sido utilizado erroneamente como sinônimo de RCIU. O termo RCIU reflete o padrão de crescimento fetal, ou seja, o feto apresenta uma velocidade de crescimento diminuída. Para essa definição é necessário o conhecimento de, no mínimo, duas medidas do crescimento fetal (de ZEGHER *et al.*, 1997 ; WILLIAMS, 1995).

Os recém-nascidos PIG podem apresentar mediadas de peso desproporcionais ao talhe de nascimento. Utilizando-se o índice ponderal ( $IP = \text{peso em gramas} / \text{talhe em cm}^3 \times 100$ ), as crianças nascidas PIG podem ser classificadas em simétricas, ou tipo I e

assimétricas, ou tipo II. No tipo simétrico, o peso, o talhe e o perímetro cefálico são inferiores ao décimo percentil. Neste caso, o índice ponderal é normal. No tipo assimétrico, o crescimento esquelético e cerebral são menos afetados que o peso e o IP fica diminuído (VILLAR, BELIZAN, 1982; GARAGORRI, 1997; WOLLMAN, 1998). Cerca de 70 a 80% das crianças nascidas PIG são do tipo assimétrico.

A relação entre as proporções corporais ao nascimento e aquela no momento da gravidez em que ocorreu o RCIU é motivo de discussões. Acredita-se que as proporções corporais são determinadas, principalmente, pela intensidade do retardo de crescimento e que o cérebro é poupado em quase todos os recém-nascidos PIG, independente das proporções corporais (TODROS *et al.*, 1996).

### 2.1.2 Incidência

Devido às diferentes definições de PIG, devido as diversas populações examinadas e à localização geográfica, a incidência de recém-nascidos PIG varia amplamente entre os vários estudos realizados (SENTERRE, 1989; GARAGORRI, 1997).

Em 1982, a incidência mundial de nascimentos PIG foi estimada de onze a quinze milhões, destes apenas 1,4 a 2,3 milhões ocorreram em países desenvolvidos (GARAGORRI, 1997). Atualmente, a incidência mundial de crianças de baixo peso ao nascimento ( $\leq 2.500\text{g}$ ) é de aproximadamente 17% dos nascimentos, sendo a maioria decorrente de partos a termo, ocorridos em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Em contraste, em países desenvolvidos, a maioria dos recém-nascidos com baixo peso são prematuros (nascidos antes de trinta e sete semanas de gestação),

porém com tamanho adequado em relação à idade gestacional (MORRIS *et al.*, 1999). A incidência estimada de nascimentos PIG é de 2 a 4% nos países industrializados.

Segundo dados da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba, no ano de 1999 nasceram 39.876 crianças na cidade de Curitiba. Destas, 2.107 recém-nascidos (5,3%) foram considerados PIG (peso de nascimento  $\leq 2500$ g com idade gestacional  $\geq 37$  semanas) (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2000).

### 2.1.3 Etiologia

As causas do nascimento PIG não são totalmente conhecidas. Podem estar relacionadas ao próprio feto, ao organismo materno, ou ao funcionamento placentário (WARSHAW, 1997). O ambiente em que vive a gestante e o tipo de atendimento pré-natal que recebe também exercem influência sobre o crescimento fetal (BOHRER, 1995).

Segundo SEEDS (1984), em 40% das vezes, as causas do nascimento PIG são maternas, em 40% são de origem placentária, já as causas ambientais e fetais são responsáveis por 10% cada uma.

Dentre essas situações, podemos citar:

1) Fatores ambientais: são fundamentais para o crescimento fetal e estão ligados à origem étnica e racial da população, ao nível sócioeconômico e a localização geográfica. Como exemplo, cita-se as gestantes que vivem em grandes altitudes, onde há uma baixa oxigenação crônica consequentemente, os recém-nascidos serão menores.

2) Fatores maternos: o desenvolvimento fetal depende de vários fatores relacionados às condições maternas. A desnutrição materna tem influência negativa sobre o crescimento do feto. O tamanho materno também pode determinar o crescimento fetal. Outros fatores relacionados: mães múltiparas ou primíparas, baixo peso pré-gestacional,

gestação antes dos dezesseis, ou depois dos trinta e cinco anos de idade. Algumas doenças maternas pré-existent, ou surgidas durante a gestação, podem alterar a circulação sanguínea uteroplacentária e prejudicar o desenvolvimento fetal, como as cardiopatias, a doença renal crônica, a hipertensão arterial crônica e, também podem alterar tal circulação o uso de substâncias tóxicas (tabagismo, alcoolismo e drogadição).

3) Fatores placentários: a placenta oferece as condições necessárias para a nutrição e oxigenação, que são fundamentais para manter a vida fetal. Entre as alterações placentárias que podem levar ao nascimento FIG, podemos citar: diabetes mellitus mal controlado, pré-eclâmpsia, inserção aberrante do cordão umbilical, hemangioma placentário, trombose vascular, calcificações e artéria umbilical única.

4) Fatores fetais: o componente genético é de importância fundamental no desenvolvimento do feto. As anomalias congênitas são causas do nascimento FIG. Dentre elas, as mais comuns são as trissomias 21, 18 e 13. As infecções congênitas (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e síndrome da imunodeficiência adquirida) estão associadas a mais de 10% dos casos de FIG. As gestações múltiplas também contribuem para o nascimento FIG.

#### 2.1.4 Crescimento em Crianças Nascidas FIG

A recuperação do crescimento em crianças nascidas FIG têm início precoce, ao redor de doze semanas de vida, ficando completa aproximadamente aos dois anos de idade. Em estudos populacionais suecos, aproximadamente, 10% a 13% das crianças nascidas FIG não recuperaram o crescimento até os dois anos de idade e uma estatura adulta abaixo do esperado foi encontrada em aproximadamente 8% dessas crianças. Nesses estudos, os autores utilizaram o peso de nascimento dois desvios-padrão abaixo da

média para definir PIG (ALBERTSSON-WIKLAND, KALBERG, 1994; KALBERG, ALBERTSSON-WIKLAND, 1995). Já em outro estudo, foi utilizado o peso de nascimento abaixo do 2,5º percentil para definir PIG. Esse estudo demonstrou que 26% das crianças persistiam com peso abaixo desse percentil aos dois anos de idade (TENOVUO *et al.*, 1987).

Com relação à estatura adulta final, CHAUSSAIN e colaboradores (1994) observaram que crianças que sofreram RCIU, que não recuperaram o crescimento até os quatro anos de idade, ficaram significativamente abaixo da estatura alvo familiar (7,5 cm menores no sexo masculino e 9,6 cm no feminino). Além disso, os autores demonstraram uma correlação positiva entre a estatura final e o talhe ao nascimento; a estatura aos dois anos de idade e a estatura no início da puberdade.

HOKKEN-KOELEGA e colaboradores (1995) observaram que o desvio padrão do peso ao nascimento foi a variável que melhor se correlacionou com a recuperação do crescimento aos dois anos de idade. Ao contrário, outros autores encontraram o talhe ao nascimento e a recuperação do crescimento aos dois anos de idade como fatores relevantes para a predição da estatura final (ALBERTSSON-WIKLAND, KALBERG, 1994; KALBERG, ALBERTSSON-WIKLAND, 1995).

As crianças nascidas PIG tendem a ser mais magras e a ter uma percentagem de gordura corporal reduzida, quando comparadas com as crianças nascidas AIG (BROOKE *et al.*, 1984; PETERSEN *et al.*, 1988). A avaliação da composição corporal - por meio de absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA) em recém-nascidos PIG -, demonstrou uma redução da gordura corporal total, em comparação aos controles pareados para a idade gestacional (LAPILLONNE *et al.*, 1997).

## 2.2 COMPOSIÇÃO CORPORAL FETAL

O processo de desenvolvimento fetal passa por três fases. Na primeira, que compreende as dezesseis primeiras semanas da gravidez, acontecem a formação dos órgãos e a hiperplasia celular. Na segunda fase, entre a 16<sup>a</sup> e a 32<sup>a</sup> semana de gestação, ocorrem tanto a hiperplasia quanto a hipertrofia celular. Na terceira fase, desde a 32<sup>a</sup> semana até o final da gravidez, processa-se a hipertrofia celular com aumento rápido do tamanho das células.

*In utero*, um feto de vinte e duas semanas de gestação que pesa 500 g dobrará seu peso para 1000 g em cinco semanas, e reduplicará para 2000 g em mais outras cinco ou seis semanas. O feto ganha um adicional de 1500 g, entre as 32<sup>a</sup> e 40<sup>a</sup> semanas, resultando em uma média de peso ao nascimento de aproximadamente 3500 g. Esse aumento de peso é o resultado de um crescimento fetal não uniforme durante a gestação. O feto ganha aproximadamente 5 g/dia, até completar dezesseis semanas de gestação; 10 g/dia até completar vinte e uma semanas e 20 g/dia até vinte e nove semanas. Com trinta e sete semanas, ele alcança um pico de ganho de peso diário de 35 g (USHER, 1969).

Se por um lado, a percentagem de água corporal, de água extracelular, de sódio e de cloro diminuem progressivamente no organismo fetal, por outro lado, a medida que a gestação progride, o feto retém mais água intracelular, proteínas, gordura, cálcio, fósforo, ferro e magnésio. Entre vinte e quatro e quarenta semanas de gestação, o conteúdo de água diminui de aproximadamente 87% para 71%, o conteúdo protéico aumenta de 8,8% para 12% e a gordura de 1% para 13% (DENNE *et al.*, 1997).

Comparados com recém-nascidos a termo e com os nascidos AIG, as crianças nascidas PIG têm 2 a 3% menos gordura por quilograma de peso corporal (ZIEGLER *et al.*, 1976). O glicogênio representa apenas 1%, ou menos do peso corporal durante a gestação. O estoque hepático de glicogênio é de 10 a 18 g/g de fígado até trinta e seis semanas de gestação e aumenta para 50 g/g de fígado com quarenta semanas de gestação. Aumento paralelo é encontrado nos estoques de glicogênio muscular. Crianças nascidas PIG têm menores reservas de glicogênio, se comparadas a crianças nascidas AIG. Além disso, a utilização e a oxidação dos ácidos graxos livres e dos triglicerídeos estão diminuídos nas crianças nascidas PIG (KLIEGMAN *et al.*, 1997).

## 2.3 LEPTINA

### 2.3.1 Histórico

A teoria lipostática proposta inicialmente por KENNEDY (1953), propunha que o tecido adiposo produziria um hormônio que regularia o tamanho corporal. Esta teoria foi corroborada posteriormente por HERVEY (1958), HAUSBERGER (1959), COLEMAN E HUMMEL (1969), baseados em experimentos de parabiose (citado por MANTZOROS e MOSCHOS, 1998). COLEMAN (1978) e FRIEDMAN & LEIBEL (1992) estudando mutações no camundongo *ob* e *db*, observaram que as mutações recessivas, em genes desses camundongos, resultavam em diabetes, obesidade e em uma síndrome semelhante a obesidade humana. Os camundongos afetados apresentavam o mesmo fenótipo, cada um pesava três vezes mais do que o camundongo normal e exibia um aumento de cinco vezes do conteúdo de gordura corporal. O autor considerou a possível existência de um

fator circulante que controlasse o peso corporal codificado pelo gene *ob* e que o gene *db* codificasse o receptor para este fator (COLEMAN, 1978).

Posteriormente, foi descrita a clonagem dos genes *ob* e *db* e foi sugerido que o conteúdo de gordura corporal seria regulado por um sistema de feedback negativo, centrado no hipotálamo (ZHANG *et al.*, 1994). Essas teorias foram confirmadas com a descoberta do gene da leptina. Os estudos pioneiros demonstraram que os camundongos *ob/ob* são obesos, porque não secretam a leptina (ZHANG *et al.*, 1994). Já, os camundongos *db/db* são resistentes a leptina em decorrência de uma mutação em um dos receptores para a leptina (CHEN *et al.*, 1996; Lee *et al.*, 1996).

### 2.3.2 Genética

A leptina (do grego *leptos*: magro) é uma proteína de 16 Kda codificada pelo gene *ob* e secretada principalmente pelos adipócitos. Ela é expressa em níveis menores na placenta, no epitélio gástrico e no coração (ZHANG *et al.*, 1994; GREEN *et al.*, 1995; MASUZAKI *et al.*, 1997; BADO *et al.*, 1998). A leptina humana é homóloga, em 84%, à proteína do camundongo. O gene da leptina do camundongo consiste de três exons e dois íntrons (ZHANG *et al.*, 1994). O gene da leptina humana, está localizado no cromossomo 7q31, seu DNA tem mais de 15000 pares de bases e três exons (AUREX & STAELS, 1998). A expressão do gene da leptina é específica para cada tecido. O RNAm é expresso principalmente no tecido adiposo branco e independe, se o tecido adiposo é subcutâneo, omental, retroperitoneal ou perilinfático (MASUZAKI *et al.*, 1995; GONG *et al.*, 1996; KLEIN *et al.*, 1996). Porém, a contribuição do tecido adiposo de cada uma dessas regiões,



para a quantidade total de leptina na circulação, varia de acordo com o tamanho de cada depósito e com as características metabólicas de cada região (LONNQVIST *et al.*, 1997 a, 1997 b). O tecido adiposo marrom apresenta baixa expressão de RNAm, e esta baixa expressão pode refletir na realidade uma contaminação por adipócitos brancos (CINTI *et al.*, 1997).

ZHANG e colaboradores (1994) identificaram duas mutações no gene da leptina em camundongos. Na primeira, não ocorre a transcrição do gene da leptina, conseqüentemente, não ocorre a sua síntese. A segunda leva à produção de uma proteína truncada ou inativa. Estas mutações em homozigose levam ao fenótipo *ob/ob* e obesidade. Em humanos, os dois primeiros indivíduos com obesidade extrema, secundária a uma mutação inativadora do gene da leptina, foram identificados e caracterizados por MONTAGUE e colaboradores (1997a).

Entretanto, estudos populacionais utilizando rastreamento com DNA, falharam em demonstrar mutações no gene da leptina e indicaram que a obesidade por deficiência de leptina é rara em humanos (CONSIDINE *et al.*, 1995; MAFFEI *et al.*, 1996; NIKI *et al.*, 1996). Alguns autores sugeriram que a obesidade em humanos seria decorrente de um estado de resistência à leptina e não da deficiência (CONSIDINE *et al.*, 1996 a). Estes mesmos autores comprovaram uma seqüência de polimorfismos no gene da leptina humana, associado com obesidade extrema (CONSIDINE *et al.*, 1996 b).

Recentemente, foi descrita uma mutação no gene do receptor da leptina humana, que resulta em um receptor truncado com perda dos domínios transmembrana e intracelular (CLEMENT *et al.*, 1998). As três pacientes homozigotas, para esta mutação, apresentavam obesidade mórbida de início precoce, nenhum desenvolvimento puberal e disfunção na secreção de hormônio de crescimento (GH) e hormônios tireoidianos.

### 2.3.3 Circulação da Leptina

A leptina pode apresentar-se na forma livre ou ligada a proteínas plasmáticas. SINHA *et al.* (1996c) observaram a presença de proteínas ligadoras de leptina, uma das quais parece ser a forma solúvel do seu próprio receptor (Ob-Re). Pessoas magras, com 21% ou menos de gordura corporal, apresentavam 60 a 98% do total da leptina sérica sob a forma ligada. Já os obesos apresentavam a maior parte da leptina circulante na forma livre. Como a forma livre é considerada bioativa, os autores sugeriram que os obesos seriam resistentes à leptina livre.

A secreção de leptina ocorre em pulsos com uma significativa variação diurna. O pico sérico da leptina ocorre nas primeiras horas da manhã e o nadir ocorre ao entardecer (MATKOVIC *et al.*, 1997). Este modelo circadiano da secreção de leptina é semelhante ao de hormônios como a prolactina, o TSH e a melatonina. Entretanto, ocorre de forma inversa à secreção do ACTH e do cortisol (MATKOVIC *et al.*, 1997; LICINIO *et al.*, 1997).

O modelo circadiano de secreção da leptina ocorre em pessoas magras, obesas, saudáveis, pacientes com diabetes não-insulino-dependente, adultos e jovens (SINHA *et al.*, 1996a).

KLEIN e colaboradores (1996) relataram que a meia-vida plasmática da leptina é de vinte e cinco minutos, similar a do hormônio de crescimento. Os autores sugeriram que o maior tamanho destes polipeptídeos poderia conferir algum grau de estabilidade metabólica, em comparação com hormônios peptídicos menores.

### 2.3.4 Receptores da Leptina

O receptor da leptina (Ob-R) foi, primeiramente, isolado no plexo coróide de camundongos (TARTAGLIA *et al.*, 1995). Apresenta homologia aos membros da classe I de receptores de citocinas, que também incluem os receptores para a interleucina-6 (IL-6), interleucina-2, interferon, GH, entre outros (WHITE *et al.*, 1997).

Os receptores de leptina são expressos no cérebro e, também, em outros órgãos, entre eles os pulmões, rins, fígado, pâncreas, adrenais, ovários, células sanguíneas, células T e músculo esquelético, indicando que a função da leptina não é somente a de agir como um fator de saciedade circulante (KAMOHARA *et al.*, 1997; AUWERX & STAELS, 1998). No cérebro, os receptores são encontrados em sítios além do hipotálamo, como no cerebelo, córtex, hipocampo, tálamo, plexo coróide, endotélio capilar cerebral (STEINER, 1996; SIERRA-HONIGMANN *et al.*, 1998).

Estudos recentes evidenciaram diferentes isoformas de receptores para a leptina, uma forma longa e numerosas formas curtas. Estas formas resultam de clivagens alternativas de um precursor comum de RNAm da leptina. Estas isoformas apresentam localizações e funções distintas (LEE *et al.*, 1996; TARTAGLIA *et al.*, 1997).

A leptina liga-se aos receptores com afinidade não-molar e a sequência inclui dois domínios de ligação (TARTAGLIA *et al.*, 1995).

O complexo leptina-receptor induz modificações na proteína Janus Cinase (JAK) que, por sua vez, induz a fosforilação dos resíduos de tirosina da proteína STAT, no domínio citoplasmático do receptor e cria sítios de tirosina fosforilados. A proteína STAT - um fator de transcrição associado ao tecido adiposo -, junto com os resíduos de tirosina fosforilados se dissociam do receptor e como dímeros contribuem para ativar

reguladores transcricionais. Transportados para dentro do núcleo, ligam-se ao elemento de resposta da STAT e ao DNA e estimulam a transcrição da resposta dos genes alvos (FIGURA 1).

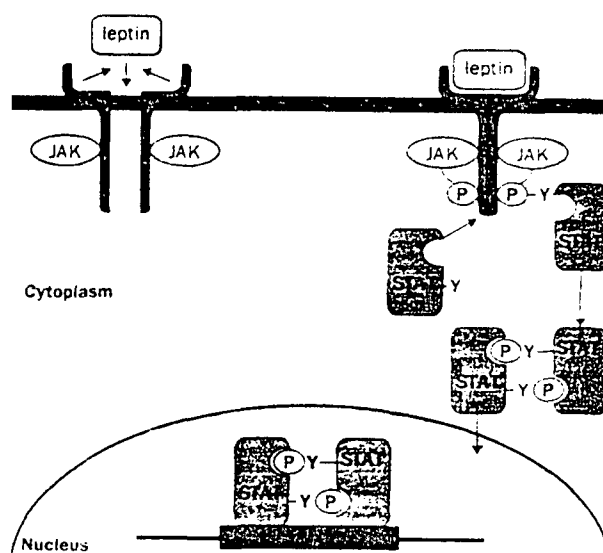


FIGURA 1– Receptor da Leptina (cortesia de TARTAGLIA *et al.*, 1995).

### 2.3.5 Leptina no Feto, no Recém-nascido e Durante os Primeiros Dias de Vida

O aumento do peso corporal, durante a gestação, é causado em parte, pelo aumento do tecido adiposo tanto na mãe como no feto. Neste, em particular, ocorre principalmente no terceiro trimestre.

O peso do feto aumenta mais rapidamente durante o último trimestre da gestação. Ocorrem mudanças na composição corporal com aumento dos lipídeos de 1 para 11% e das proteínas de 9 para 12 % (APTE e IYENGAR, 1972; MOORE *et al.*, 1988).

Os mecanismos que regulam as mudanças no peso e na quantidade de tecido adiposo materno e fetal, durante a gravidez, ainda não são totalmente conhecidos (GLUCKMAN e HEYMANN, 1996). Fatores hormonais como a insulina e o fator de crescimento insulina-símile (IGF-1), a predisposição genética, a formação cromossômica, fatores ambientais, infecções e as substâncias tóxicas como o álcool e a nicotina influenciam o ganho de peso tanto do feto como da mãe (GLUCKMAN e HEYMANN, 1996; HARDING e CHARLTON, 1991; CAMPBELL e SOOTHILL, 1993).

No recém-nascido, logo após o nascimento, o tecido adiposo marrom e o tecido adiposo branco já são capazes de responder a estímulos: os ácidos graxos e o glicerol são liberados dentro da circulação e a formação dos triglicerídeos é suprimida. Muitas das mudanças no metabolismo lipídico, depois do nascimento, podem ser atribuídas ao súbito aumento no suprimento lipídico (STAVE, 1978).

O tecido adiposo do recém-nascido não só responde a estímulos hormonais, como também secreta fatores hormonais envolvidos no mecanismo de feedback entre o tecido adiposo e as glândulas endócrinas. Como exemplo, temos o fato de os tecidos adiposos branco e marrom apresentarem receptores  $\beta_3$  adrenérgicos e estes apresentarem

uma importante função no controle da lipólise e da termogênese no recém-nascido (DENG *et al.*, 1996).

Quanto aos tipos de tecido adiposo, os recém-nascidos têm quantidade acentuada de tecido adiposo marrom, no qual a expressão do gen *ob* mostra-se menor do que no tecido adiposo branco (MORAGAS *et al.*, 1983; AHERNE e HULL, 1964; MASUZAKI *et al.*, 1995).

Durante a gestação, a leptina têm sido detectada ao redor das dezoito semanas. A concentração permanece baixa até a trigésima quarta semana, quando aumenta em até 115%. Os níveis mais altos são encontrados no final da gestação (JAQUET *et al.*, 1998). Isto é explicado pelo aumento do tecido adiposo e do peso corporal fetal, que ocorre neste mesmo período.

Os níveis de leptina são mais altos nos recém-nascidos a termo e na mãe (KIESS *et al.*, 1997; SCHUBRING *et al.*, 1997 e 1998; TOME *et al.*, 1997; KOISTINEN *et al.*, 1997; HARTMANN *et al.*, 1997; HARIGAYA *et al.*, 1997; HASSINK *et al.*, 1997). Na mãe, segundo BUTTE e colaboradores (1997), os níveis séricos de leptina, por unidade de massa gorda, foram significativamente maiores nas trinta e seis semanas de gestação do que nos três e seis meses pós-parto. Ao nascimento, os níveis de leptina no líquido amniótico correlacionam-se positivamente com os níveis séricos de leptina maternos, mas não com os níveis de leptina no sangue fetal, sugerindo que a leptina do líquido amniótico provém da mãe. Ao contrário, a leptina do sangue do cordão umbilical parece ter origem no feto e/ou nos tecidos placentários, uma vez que não foi demonstrada correlação entre os níveis de leptina no sangue do cordão umbilical e os níveis séricos maternos. Uma correlação positiva entre os níveis de leptina e o peso da placenta foi encontrada (SCHUBRING *et al.*, 1997; HASSINK *et al.*, 1997; GROSS *et al.*, 1998).

A função da leptina *in utero* não é clara, mas parece regular o ganho de adiposidade e o peso corporal fetal, estimular a hematopoiese e a linfopoiese (MANTZOROS e MOSCHOS, 1998).

JAQUET e colaboradores (1998) demonstraram uma correlação positiva entre os níveis de leptina no sangue do cordão umbilical, o peso de nascimento e o índice-ponderal. Recém-nascidos PIG apresentaram concentrações séricas menores de leptina, comparados às crianças nascidas AIG. Estes achados foram confirmados por SCHUBRING e colaboradores (1999), MATSUDA e colaboradores (1997) e SIVAN e colaboradores (1997). Uma explicação para esse fato é que, nas crianças nascidas PIG, o tecido adiposo representa menos de 3% do total do peso corporal, comparados a 15% nos recém-nascidos com tamanho adequado (PETERSEN *et al.*, 1988).

Ainda em relação ao peso de nascimento, MARCHINI e colaboradores (1998) observaram níveis maiores de leptina no sangue do cordão umbilical de crianças nascidas grandes para a idade gestacional (GIG), quando comparados aos níveis encontrados nas crianças nascidas AIG. Os níveis de leptina correlacionaram-se positivamente com o peso e o índice de massa corporal. Os níveis de leptina nas crianças nascidas GIG foram três vezes maiores, do que os níveis em crianças nascidas AIG. Os níveis encontrados foram comparáveis aos de crianças obesas com idade média de onze anos e adultos (HASSINK *et al.*, 1996; CONSEDINE *et al.*, 1996a). Esses resultados confirmam a relação do peso de nascimento e níveis de leptina.

Uma forte relação também foi demonstrada entre os níveis de leptina do sangue do cordão umbilical e a prega cutânea biceptal, outra forma de medir a quantidade de gordura corporal (HARIGAYA *et al.*, 1997; HASSINK *et al.*, 1997). SCHUBRING e colaboradores (1999) mostraram que o peso de nascimento e as pregas cutâneas foram responsáveis por 35-70% da variação dos níveis de leptina. No entanto, a insulina, o

hormônio de crescimento, a glicose e as bilirrubinas não tiveram maior impacto nos níveis de leptina.

Com relação ao sexo do recém-nascido, MATSUDA e colaboradores (1997) notaram níveis menores de leptina em meninos, do que em meninas. Entretanto, as concentrações séricas de estradiol e testosterona não diferiu entre os sexos. Além disso, os autores não encontraram correlações entre as concentrações de leptina e esses hormônios. Eles concluíram que as diferentes concentrações de leptina entre os sexos devem ser atribuídas às diferenças genéticas que existe entre homens e mulheres e não ao conteúdo e à distribuição de gordura, ou ao estado hormonal. Este achado foi confirmado por outros autores (JAQUET *et al.* 1998, ONG *et al.* 1999).

Como a distribuição de gordura, a princípio, não é diferente entre fetos do sexo masculino e feminino (APTE 1972), a diferença entre os níveis de leptina entre os sexos poderia refletir uma elevação transitória perinatal dos hormônios sexuais. Os níveis de estradiol estão associados com níveis maiores de leptina, enquanto os androgênios podem suprimir a secreção de leptina (FOREST e DUCHARME, 1993; ROSENBAUM *et al.*, 1996; WABITSCH *et al.*, 1997).

Entretanto, a diferença nos níveis de leptina entre os sexos não foi observada em alguns estudos, mesmo depois dos recém-nascidos terem sido pareados para o peso corporal (HARIGAYA *et al.*, 1997; KOISTINEN *et al.*, 1997, MATSUDA *et al.*, 1997; SHEKHAWAT *et al.*, 1998).

Nos primeiros dias de vida, a perda fisiológica de 3 a 6 % do peso foi associada à 26% de redução nos níveis plasmáticos de leptina em crianças saudáveis, alimentadas com leite materno (MARCHINI *et al.*, 1998). Este fato foi confirmado por SCHUBRING e colaboradores (1999) que sugeriram que tal variação poderia ser importante para estimular o início da alimentação e homeostase energética do recém-nascido.



A redução da temperatura corporal, como uma consequência da adaptação à vida extra-uterina, também poderia contribuir para a redução dos níveis de leptina nos primeiros dias de vida (MARCHINI *et al.*, 1995). Em ratos, a exposição ao frio leva a uma diminuição da expressão dos genes *ob* e a uma consequente diminuição dos níveis séricos de leptina (TRAYHURN *et al.*, 1995).

O jejum e a exposição ao frio também são acompanhados pelo aumento da lipólise e pela elevação dos níveis de ácidos graxos livres. Os ácidos graxos livres causam uma inibição concentração-dependente do RNAm da leptina em cultura de adipócitos de camundongos (RENTSCH e CHIESI, 1996). Assim, a imediata adaptação metabólica neonatal, caracterizada pelo rápido início da lipólise com altos níveis de ácidos graxos livres, poderia ser um fator adjuvante na supressão dos níveis de leptina nos primeiros dias de vida.

Além da relação com o tecido adiposo e o peso, OGUEH e colaboradores (2000) relataram que os níveis de leptina no feto correlacionaram-se inversamente com os marcadores de reabsorção óssea, sugerindo que a leptina pode diminuir a reabsorção óssea, tendo, portanto, uma função no metabolismo ósseo fetal.

Recentes experimentos sugeriram que a leptina também é secretada no leite materno e pode passar do trato gastrointestinal da criança para a circulação sanguínea. No entanto, além da leptina secretada pela própria criança, a leptina do leite materno também pode ter uma função na regulação da ingestão e/ou no crescimento neonatal (CASABIELL *et al.*, 1997).

Com relação à variação do peso nos primeiros dias de vida, ONG e colaboradores (1999) encontraram que os níveis de leptina no sangue do cordão umbilical, mas não os níveis de insulina, foram negativamente relacionados ao ganho de peso do nascimento até os quatro meses de vida e puderam explicar 9,4% desta variação.

Já a alimentação com leite materno ou com mamadeira pode explicar apenas 3,5% da variação do peso e a introdução precoce ou tardia de alimentos sólidos apenas 1%. O efeito dos níveis de leptina, sobre a variação do peso, foi independente do peso do nascimento e foi evidente ainda aos vinte e quatro meses de vida.

### 3 PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo quantitativo, descritivo e prospectivo em crianças PIG e AIG, nascidas na Maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), durante o período compreendido entre março e novembro de 1999.

Esta pesquisa faz parte de um estudo multicêntrico internacional, realizado em três centros de diferentes países:

- Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria da UFPR, Curitiba, Brasil. Coordenador: Prof. Margaret Cristina da Silva Boguszewski, MD., PhD.
- *International Pediatric Growth Research Centre*, Departamento de Pediatria, Universidade de Gotemburgo, Gotemburgo, Suécia. Coordenador: Jovanna Dalhlgren, MD., PhD.
- Hospital Municipal de Kalnas, Departamento de Pediatria, Universidade de Kalnas, Kalnas, Lituânia. Coordenador: Rasa Verkauskiene, MD., PhD.

A coordenação central do estudo é feita pela Prof. Kerstin Albertsson-Wikland, MD., PhD., *International Pediatric Growth Research Centre*, Universidade de Gotemburgo, Gotemburgo, Suécia.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Anexo 1).

As crianças foram incluídas no estudo após o esclarecimento detalhado aos pais das finalidades da pesquisa e após a obtenção de consentimento escrito dos responsáveis (Anexos 2-5).

### 3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Dois grupos de pacientes foram incluídos no estudo, o das crianças nascidas PIG e o das crianças nascidas AIG. O Anexo 6 mostra o protocolo de atendimento seguido para os dois grupos de estudo.

#### 3.1.1 Crianças Nascidas PIG

Foi realizada uma pré-seleção dos recém-nascidos no centro obstétrico, sendo colhidas amostras de sangue do cordão umbilical das crianças com peso menor ou igual a dois mil e oitocentos gramas ( $\leq 2800$  g) para posterior classificação.

A criança nascida PIG foi definida como todo recém-nascido com peso e/ou talhe abaixo do segundo DP negativo, para a idade gestacional, comparados com valores de referência suecos de peso e talhe, corrigidos para a idade gestacional e sexo (NIKLASSON *et al.*, 1991). Esta referência foi escolhida devido ao caráter multicêntrico do estudo.

Foram excluídas desse estudo as crianças nascidas PIG, mas com idade gestacional inferior a trinta e sete semanas, com história materna positiva de alcoolismo ou drogadição e, também, aqueles portadores de malformações ou síndromes genéticas.

#### 3.1.2 Crianças Nascidas AIG (Grupo Controle)

Foram consideradas crianças AIG aqueles nascidos com peso e talhe entre o  $\pm 2$  DP para a idade gestacional e sexo, comparados com valores de referência suecos de peso e talhe, corrigidos para a idade gestacional e sexo (NIKLASSON *et al.*, 1991).

Foram incluídos neste estudo os dois recém-nascidos AIG, nascidos imediatamente após cada caso-índice.

Foram excluídas as crianças nascidas com idade gestacional inferior a trinta e sete semanas, com história materna positiva de alcoolismo ou drogadição e aqueles portadores de malformações ou síndromes genéticas.

### 3.2 ESTIMATIVA DA IDADE GESTACIONAL

A idade gestacional da criança foi calculada a partir da data da última menstruação da mãe (se considerada precisa), ou pelo exame ultra-sonográfico realizado anterior à 16.<sup>a</sup> semana de gestação. Se a data da última menstruação não era precisa, ou se a ultra-sonografia tivesse sido realizada após a 16.<sup>a</sup> semana de gestação, o exame físico do recém-nascido era utilizado para avaliação da idade gestacional (PARKIN *et al.*, 1976).

### 3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Tanto as crianças nascidas PIG como as do grupo de controle foram avaliadas ao nascimento, por ocasião da alta hospitalar (48 horas); depois aos 14 dias e, mais tarde, com sessenta e três dias de idade, em média.

As avaliações ao nascimento e com 48 horas de vida foram realizadas pelo pesquisador na Maternidade do Hospital de Clínicas da UFPR.

As avaliações clínicas com 14 dias e ao redor de 2 meses de idade foram realizadas no serviço de Puericultura do Departamento de Pediatria da UFPR, conforme rotina do serviço. Após a consulta de rotina, as crianças eram avaliadas por um dos dois pesquisadores deste estudo, para avaliação de medidas antropométricas específicas.

A avaliação do crescimento pós-natal foi realizada nas crianças em cujo sangue foi avaliada a dosagem de leptina, realizada até noventa dias de vida.

Os critérios avaliados em cada visita estão demonstrados no Anexo 6.

### 3.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Todas as medidas antropométricas foram tomadas por dois pesquisadores treinados, sendo obtida a média de três medidas para maior fidedignidade de cada dado avaliado.

Foram realizadas medidas de peso, talhe, perímetro cefálico (PC), perímetro torácico (PT), circunferência de membro inferior e comprimento do segmento inferior, com 48 horas de vida da criança e em todas as consultas posteriores, com a criança desnuda e, preferencialmente, no mesmo horário do dia.

O peso foi aferido em uma balança da marca Filizola, ajustada pelo investigador antes de cada pesagem, com precisão de 0,1 quilogramas (Kg).

O talhe foi avaliado pela medida da distância cabeça-calcâneo em posição supina, em um antropômetro graduado em centímetros (cm), com uma haste fixa colocada no topo da cabeça e uma haste móvel junto ao calcâneo.

A circunferência do membro inferior, o PC e PT foram medidos com uma fita métrica flexível com precisão de 0,1 cm. Para aferição do PC, a fita foi colocada em torno da cabeça e posicionada entre a região glabelar e occipital. O PT foi medido com a fita métrica envolvendo o tórax na altura dos mamilos. A avaliação da circunferência do membro inferior foi realizada com a fita posicionada em torno da maior circunferência na panturrilha.

O comprimento do segmento inferior foi avaliado com um paquímetro, composto de uma régua metálica, graduada com uma haste fixa na altura do joelho, e uma haste móvel posicionada no calcâneo, conectada a um calibrador digital que permite medidas com resolução de 0,01 milímetros (mm), da marca *Helios-Mebtechnik*.

As medidas obtidas para peso e talhe foram utilizadas no cálculo do desvio padrão da média, observando-se a referência sueca. Os cálculos foram realizados de acordo com o programa SAS ( *Statistical Analysis System*).

As medidas obtidas de peso e talhe foram utilizadas no cálculo do índice peso/talhe, ajustado para determinado sexo e para a idade gestacional. Um método envolvendo o desvio padrão da média para o peso e o talhe, em um modelo de regressão linear, foi utilizado (NIKlasson, Karlberg, 1993). Este método permitiu uma estimativa da adiposidade nos neonatos que participaram do estudo.

O índice ponderal foi calculado pela fórmula:  $\text{Peso} \times \text{talhe}^3 \times 100$ .

### 3.5 DOSAGENS HORMONAIS

Foram coletadas amostras de sangue do cordão umbilical e, após 48 horas do parto, de todas as crianças que participaram do estudo. As amostras de sangue do cordão umbilical foram obtidas após o clampeamento e a secção de tal cordão, mas anterior à dequitação da placenta. As amostras de sangue, após quarenta e oito horas de vida das crianças foram colhidas com agulha B-D 25x6 milímetros, inserida em veia da região dorsal de uma das mãos, por meio de gotejamento; após a coleta para o rastreamento neonatal de hipotireoidismo congênito e de fenilcetonúria, esta feita em papel filtro.

Amostras de sangue adicionais foram coletadas das crianças nascidas PIG, até os 90 dias de vida (após o consentimento dos pais) e, também em outras idades quando apresentavam intercorrências. No grupo controle, apenas foram realizadas dosagens hormonais adicionais naquelas crianças que necessitaram coleta de sangue por outros motivos que não o deste estudo.

Todas as amostras obtidas foram centrifugadas, sendo o plasma separado e mantido congelado a temperatura de menos dezoito graus centígrados ( $-18^{\circ}\text{C}$ ) até o momento da análise.

### 3.5.1 Método para Leptina

As concentrações séricas de leptina foram determinadas em duplicata por radioimunoensaio (Human Leptin RIA Kit, Linco Research, Inc., St Charles, MO, USA). O ensaio tem uma detecção que varia de 0,22 até 100  $\mu\text{g/L}$ , com um coeficiente de variação (CV) intra-ensaio de 7.0% até 2.4  $\mu\text{g/L}$  e 4.9% até 14.0  $\mu\text{g/L}$ . Os valores correspondentes para o CV inter ensaio foram de 9.0% e 5.0%.

As dosagens de leptina foram realizadas em duplicata no *International Pediatric Growth Research Centre*, Universidade de Gotemburgo, Gotemburgo, Suécia.



### 3.6 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os resultados quantitativos foram expressos como médias ( $\pm$ DP). A análise estatística foi realizada pó meio do programa de *software Statgraphics*. Para a comparação dos dados entre os grupos PIG e Controle, foram utilizados o teste *t Student* ou o teste de *Wilcoxon*, quando apropriado. As correlações entre as diferentes variáveis - dentro de cada grupo e nos grupos associados -, foram avaliadas por meio de análise de regressão linear (coeficiente de correlação de *Spearman*). O nível de confiança adotado foi de 95%.

## 4 RESULTADOS

O número de crianças nascidas vivas na Maternidade do Hospital de Clínicas da UFPR, no período deste estudo (03/1999 a 11/1999) foi de 1790 recém-nascidos. Destas, 595 (33,2%) apresentaram peso de nascimento inferior a 2.800 gramas, 385 delas (64,7%) com idade gestacional maior do que trinta e sete semanas.

Cinquenta e sete crianças nascidas PIG foram incluídas neste estudo (32 meninas, 25 meninos). Trinta e três (57,9%) foram classificadas como PIG por apresentarem peso e talhe ao nascimento  $\leq -2DP$ , comparados com o padrão sueco de referência ao nascimento; 15 (26,3%) por apresentarem peso ao nascimento  $\leq -2DP$  e 9 (15,8%) por apresentarem talhe ao nascimento  $\leq -2DP$ .

Após cada caso-índice, duas crianças - nascidas com peso e talhe adequados à idade gestacional -, foram incluídas no estudo para compor o grupo controle. No total, 103 crianças nascidas AIG entraram no estudo (57 meninas, 46 meninos).

### 4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

#### 4.1.1 Crianças ao Nascimento

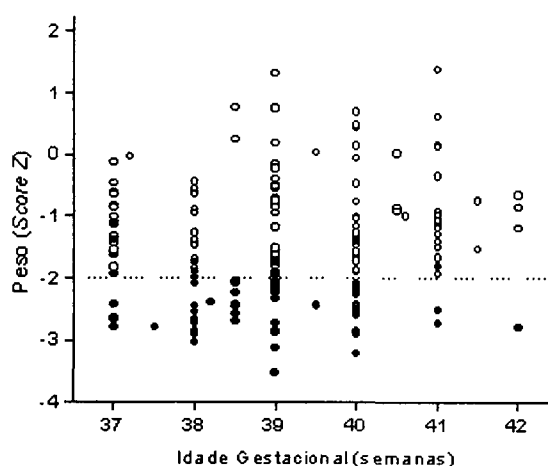
As características clínicas ao nascimento das crianças PIG e AIG estão demonstradas na tabela 1. As médias dos parâmetros observados ao nascimento foram significativamente diferentes entre os grupos, com exceção da idade gestacional.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS AO NASCIMENTO DAS CRIANÇAS PIG E AIG

VARIÁVEL	MÉDIA ± DP	MEDIANA	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	VALOR DE P (PIG vs AIG)
Grupo PIG (n=57)					
Idade Gestacional (semanas)	38,90±1,14	39	37	42	0,08
Peso (g)	2414,50±218,70	2430	1830	2975	<0,0001
Peso (score Z)	-2,44±0,51	-2,46	-4,09	-1,12	<0,0001
Peso da Placenta (g)	526,49±175,77	490	300	1140	<0,0001
Peso Placenta/PN (g)	0,22±0,07	0,20	0,13	0,43	<0,01
Índice Ponderal	2,53±0,25	2,53	2,11	3,07	0,05
Grupo AIG (n=103)					
Idade Gestacional (semanas)	39,30±1,40	39	37	42	
Peso (g)	3067±416	3015	2260	4220	
Peso (score Z)	-0,89±0,76	-0,99	-1,93	1,35	
Peso da Placenta(g)	591,30±120,80	560	360	950	
Peso Placenta/PN (g)	0,19±0,03	0,19	0,10	0,34	
Índice Ponderal	2,60±0,19	2,57	2,24	3,18	

A figura 2 ilustra o peso ao nascimento para os grupos PIG e AIG

FIGURA 2 - PESO AO NASCIMENTO, CONFORME A IDADE GESTACIONAL, NOS GRUPOS PIG (•) E AIG (o)



Quando os grupos foram divididos por sexo, não houve diferença significativa entre o peso de nascimento dos meninos ( $2461,00 \pm 206,69\text{g}$ ) e o das meninas ( $2377,66 \pm 224,03\text{g}$ ), nascidas PIG ( $P=0,15$ ). Já, no grupo AIG, o peso de nascimento dos meninos ( $3179,24 \pm 415,19\text{g}$ ) foi maior do que o das meninas ( $2975,96 \pm 397,06\text{g}$ ) ( $P=0,01$ ).

#### 4.1.2 Crianças com Quarenta e Oito Horas de Vida

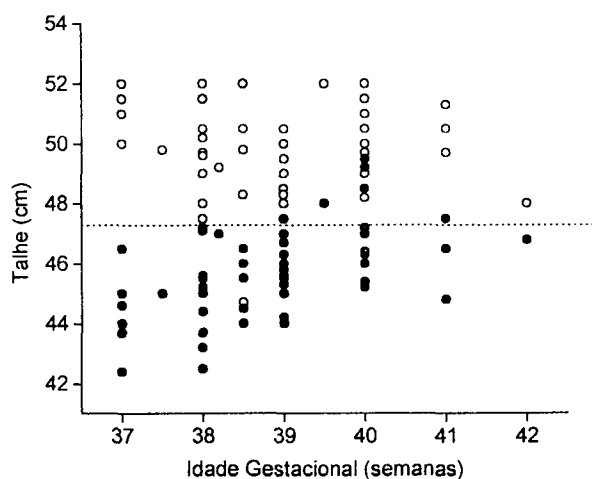
A tabela 2 mostra as características clínicas das crianças dos grupos PIG e AIG com 48 horas de vida. As médias dos parâmetros avaliados, com 48 horas de vida, foram significativamente diferentes entre os grupos.

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG COM 48 HORAS DE VIDA

VARIÁVEL	MÉDIA $\pm$ DP	MEDIANA	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	VALOR DE P (PIG vs AIG)
Grupo PIG (n=57)					
Talhe (cm)	$45,73 \pm 1,52$	45,60	42,40	49,50	<0,0001
Talhe (score Z)	$-2,28 \pm 0,64$	-2,21	-3,44	-0,37	<0,0001
Peso (g)	$2266,92 \pm 202,83$	2310	1815	2800	<0,0001
Peso/Talhe (score Z)	$-1,14 \pm 0,91$	-0,97	-2,78	0,61	<0,01
Perímetro Cefálico (cm)	$32,42 \pm 1,13$	32,50	30	35,50	<0,0001
Perímetro Torácico (cm)	$29,74 \pm 1,34$	30	26,50	32,50	<0,0001
Segmento Inferior (cm)	$11,24 \pm 0,40$	11,26	10,30	12,20	<0,0001
Circunferência do membro inferior (cm)	$9,76 \pm 0,88$	9,70	6,30	13,50	<0,0001
Grupo AIG (n=103)					
Talhe (cm)	$48,95 \pm 1,84$	49,00	44,70	53,00	
Talhe (score Z)	$-0,60 \pm 0,72$	-0,66	-1,81	1,08	
Peso (g)	$2885,97 \pm 401,78$	2835	2100	3890	
Peso/Talhe (score Z)	$-0,65 \pm 0,77$	-0,81	-2,32	1,82	
Perímetro Cefálico (cm)	$34,23 \pm 1,35$	34,00	30,50	38	
Perímetro Torácico (cm)	$32,76 \pm 1,88$	33	27,50	37,00	
Segmento Inferior (cm)	$12,10 \pm 0,61$	12,00	10,70	13,50	
Circunferência do membro inferior (cm)	$10,95 \pm 0,81$	11	9,20	13	

A figura 3 ilustra o talhe das crianças com quarenta e oito horas de vida, expresso em centímetros, para os grupos PIG e AIG.

FIGURA 3 - TALHE DAS CRIANÇAS COM 48 HORAS DE VIDA, CONFORME A IDADE GESTACIONAL NOS GRUPOS FIG (●) E AIG (○)



O peso da placenta apresentou correlação significativa com as variáveis antropométricas, avaliadas no grupo AIG, com exceção do índice ponderal (tabela 3). Já, no grupo FIG, estas correlações não foram observadas.

TABELA 3 - CORRELAÇÕES ENTRE O PESO DA PLACENTA E AS VARIÁVEIS CLÍNICAS AVALIADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NO GRUPO AIG

VARIÁVEL	VALOR R	VALOR P
Idade Gestacional (semanas)	0,22	<0,05
Peso de nascimento (g)	0,44	<0,0001
Peso de nascimento ( <i>score Z</i> )	0,42	<0,0001
Peso com 48h (g)	0,41	<0,0001
Talhe (cm)	0,40	0,0001
Talhe ( <i>score Z</i> )	0,36	0,0001
Índice Peso/Talhe ( <i>score Z</i> )	0,28	<0,001
Perímetro Cefálico (cm)	0,39	<0,0001
Perímetro Torácico (cm)	0,40	<0,0001
Segmento Inferior (cm)	0,33	0,001
Circunferência do membro Inferior (cm)	0,32	0,001
Índice Ponderal	0,26	0,08

Nas crianças nascidas PIGs o peso, com 48 horas de vida, apresentou uma diminuição média de  $6,04 \pm 2,78\%$  em relação ao peso de nascimento e de  $5,89 \pm 3,42\%$  nas crianças nascidas AIG. Em apenas duas crianças nascidas PIG e em quatro nascidas AIG o peso não diminuiu, tendo aumentado em uma criança nascida AIG. A tabela 4 mostra as variações do peso nos dois grupos estudados.

TABELA 4 - PESO AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG

	PIG	AIG	Valor P
Peso de nascimento (g)	2414 $\pm$ 218,7	3067 $\pm$ 416	<0,0001
Peso com 48h (g)	2266,92 $\pm$ 202,83	2885,97 $\pm$ 401,78	<0,0001
Variação do PN-48h (%)	-6,04 $\pm$ 2,78	-5,89 $\pm$ 3,42	0,90

#### 4.1.3 Crianças até os Noventa Dias de Vida

Na avaliação até os noventa dias de vida foram incluídas 43 crianças (22 PIG e 21 AIG), por apresentarem coleta de sangue, para dosagem de leptina, conforme descrito em Pacientes e Métodos. A idade, em dias, no momento da avaliação e as

características clínicas analisadas, para os grupos PIG e AIG, estão demonstradas nas tabelas 5 e 6, respectivamente. Com exceção do talhe, do perímetro cefálico e do comprimento do segmento inferior, não houve diferença significativa entre as médias dos parâmetros avaliados.

TABELA 5 -CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AVALIADAS ATÉ OS 90 DIAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG

VARIÁVEL	MÉDIA	MEDIANA	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	VALOR P PIG vs AIG
Idade (dias)	62,81±7,46	64,00	40	82	0,77
Peso (g)	4117,73±526,94	4140	2640	5600	0,07
Talhe (cm)	54,00±1,91	53,85	48,80	56,60	<0,01
Perímetro Cefálico(cm)	36,95±1,10	37	35	39,50	<0,05
Perímetro Torácico(cm)	36,61±1,92	37	30,50	40,50	0,12
Segmento Inferior (cm)	13,37±0,79	13,55	11,43	14,76	<0,05
Circunferência do membro inferior (cm)	13,04±1,30	13	9	16,50	0,95

NOTA: PIG (n = 22)

TABELA 6 -CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AVALIADAS ATÉ OS 90 DIAS NAS CRIANÇAS NASCIDAS AIG

VARIÁVEL	MÉDIA	MEDIANA	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
Idade (dias)	63,71±5,73	63	49	78
Peso (g)	4399,05±743,82	4450	2720	5600
Talhe (cm)	55,48±2,38	56	49,50	58,80
Perímetro Cefálico (cm)	37,92±1,51	38	34	40
Perímetro Torácico (cm)	37,50±2,36	38	32	41
Segmento Inferior (cm)	13,83±0,83	13,93	12,23	15,46
Circunferência do membro inferior (cm)	13,16±1,39	13	10,50	16,50

NOTA: AIG (n=21)

A variação média diária do peso de nascimento até os noventa dias de vida, nas crianças nascidas PIG, foi de 27,70±7,84 g/dia (variação de 3,88 a 46,42 g/dia; mediana 28,57 g/dia) e, nas crianças nascidas AIG, foi de 24,11±11,95 g/dia (variação de -11,18 a 41,38 g/dia; mediana 25,95 g/dia). Não houve diferença significativa entre os grupos (P=0,28). Treze crianças (59%) ganharam menos de 30g/dia no grupo PIG e

catorze (66,66%) no grupo AIG. Quando se avaliou o percentual diário de ganho de peso (em comparação com o peso de nascimento), as crianças do grupo PIG apresentaram um ganho médio diário de peso significativamente maior (grupo PIG:  $1,20 \pm 0,39$  %/dia; variação de 0,16 a 2,04 %/dia; mediana 1,24 %/dia; grupo AIG:  $0,87 \pm 0,44$  %/dia; variação de -0,38 a 1,70 %/dia; mediana 0,95 %/dia;  $P < 0,01$ ). Quando foi avaliado a percentagem total de ganho de peso, no período até os noventa dias, em relação ao peso de nascimento, as crianças do grupo PIG apresentaram uma média de ganho de peso significativamente maior (grupo PIG:  $177,64 \pm 29,29$  %; variação de 106,24 a 236,61%; mediana de 177,01%; grupo AIG:  $156,15 \pm 25,64$ ; variação de 93,47 a 198,77 %; mediana de 158,76 %;  $P = 0,01$ ).

Com relação ao talhe, as crianças nascidas PIG exibiram um ganho médio de  $0,14 \pm 0,02$  cm/dia (variação de 0,07 a 0,17 cm/dia; mediana 0,14 cm/dia) e as crianças do grupo AIG exibiram um ganho médio de  $0,13 \pm 0,03$  cm/dia (variação de 0,08 a 0,18 cm/dia; mediana 0,13 cm/dia). Não houve diferença significativa entre os grupos ( $P = 0,19$ ). O percentual médio diário de aumento no talhe, em relação ao talhe de nascimento no grupo PIG, foi  $0,29 \pm 0,05$  %/dia (variação de 0,15 a 0,36 %/dia; mediana 0,30 %/dia) e, no grupo AIG, foi  $0,34 \pm 0,36$  %/dia (variação de 0,16 a 1,91 %/dia; mediana 0,27 %/dia;  $P < 0,05$ ).

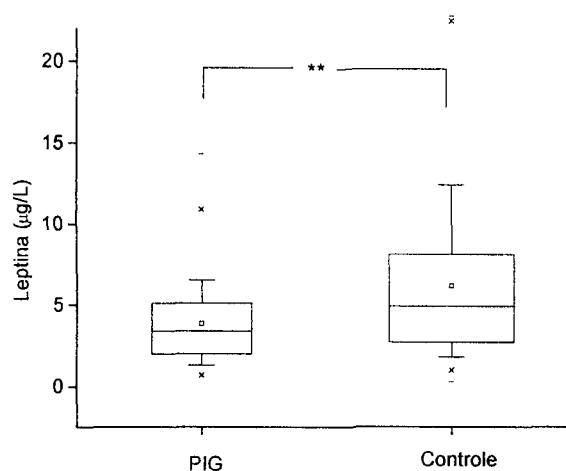
## 4.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

### 4.2.1 Leptina em Sangue de Cordão Umbilical

A concentração média de leptina em sangue de cordão umbilical, no grupo de crianças nascidas PIG, foi de  $3,82 \pm 2,72$  µg/L (variação de 0,6 a 14,3 µg/L; mediana 3,3 µg/L), significativamente menor do que a média de  $6,14 \pm 4,61$  µg/L (variação de 0,3 a 22,7 µg/L; mediana 4,9 µg/L) encontrada no grupo de crianças nascidas AIG ( $p < 0,001$ ; figura 4).



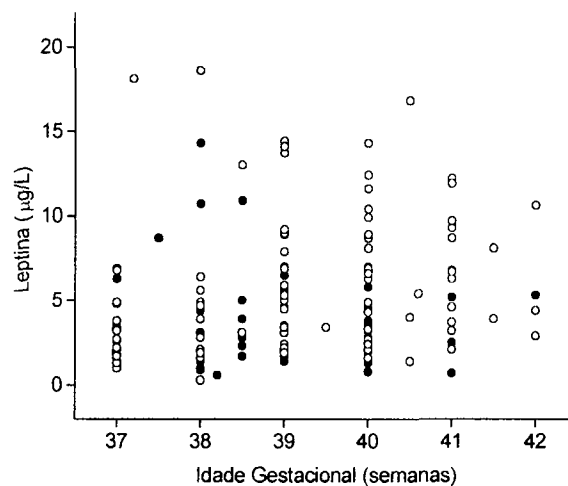
FIGURA 4 - NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL, NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E NO GRUPO CONTROLE



NOTA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis. As linhas verticais (cabelos) indicam o 5.º e 95.º percentis. Os pontos no interior dos retângulos indicam as médias. Os símbolos – e x acima e abaixo dos retângulos são os limites superiores e inferiores. (\*\* P < 0,001)

Uma sobreposição dos valores de leptina, em relação à idade gestacional e ao peso de nascimento (não demonstrado) entre as crianças PIG e AIG, foi observada, como demonstra a figura 5.

FIGURA 5 - LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL  
CONFORME A IDADE GESTACIONAL, NOS GRUPOS  
PIG (●) E AIG (○)



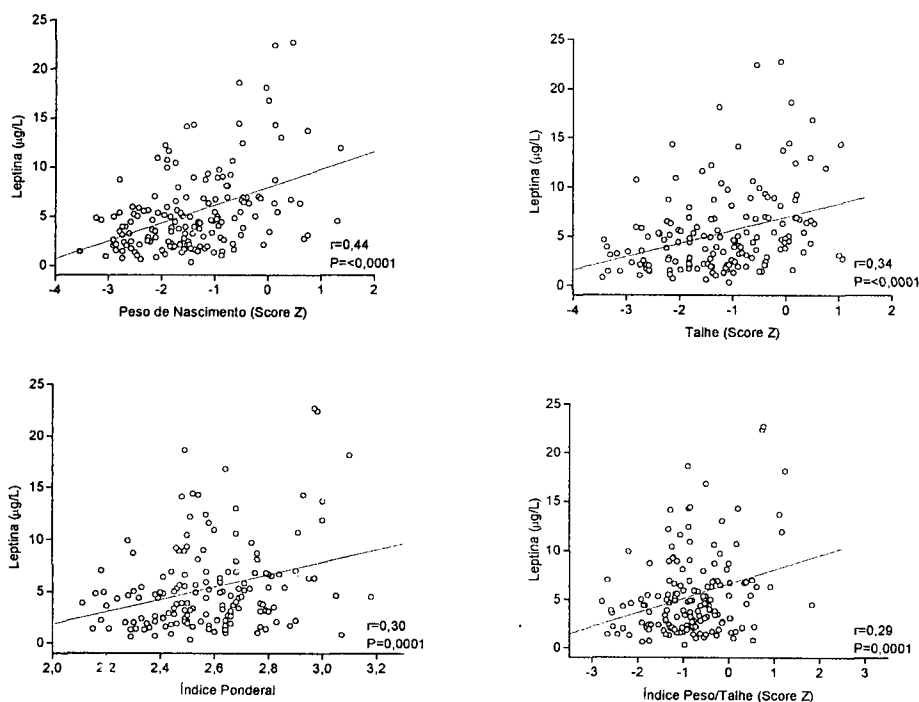
Ao analisar os grupos PIG+AIG, foram encontradas correlações entre os níveis de leptina, em sangue de cordão umbilical, e as diferentes variáveis antropométricas, observadas ao nascimento das crianças e depois de quarenta e oito horas de vida. Não houve correlação entre os níveis de leptina e o peso da placenta. A tabela 7 mostra os valores de  $r$  e  $P$ . A figura 6 ilustra algumas dessas correlações.

TABELA 7 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS OBSERVADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG

VARIÁVEL	VALOR DE R	VALOR DE P
Idade Gestacional	0,24	0,001
Peso de nascimento (g)	0,44	<0,0001
Peso de nascimento (Score Z)	0,44	<0,0001
Peso com 48h (g)	0,43	<0,0001
Talhe (cm)	0,33	<0,0001
Talhe (Score Z)	0,34	<0,0001
Peso/Talhe (Score Z)	0,29	0,0001
Perímetro Cefálico (cm)	0,30	<0,0001
Perímetro Torácico (cm)	0,41	<0,0001
Segmento Inferior (cm)	0,35	<0,0001
Circunferência do membro inferior (cm)	0,35	<0,0001
Índice Ponderal	0,30	0,0001
Peso da Placenta (g)	0,12	0,13

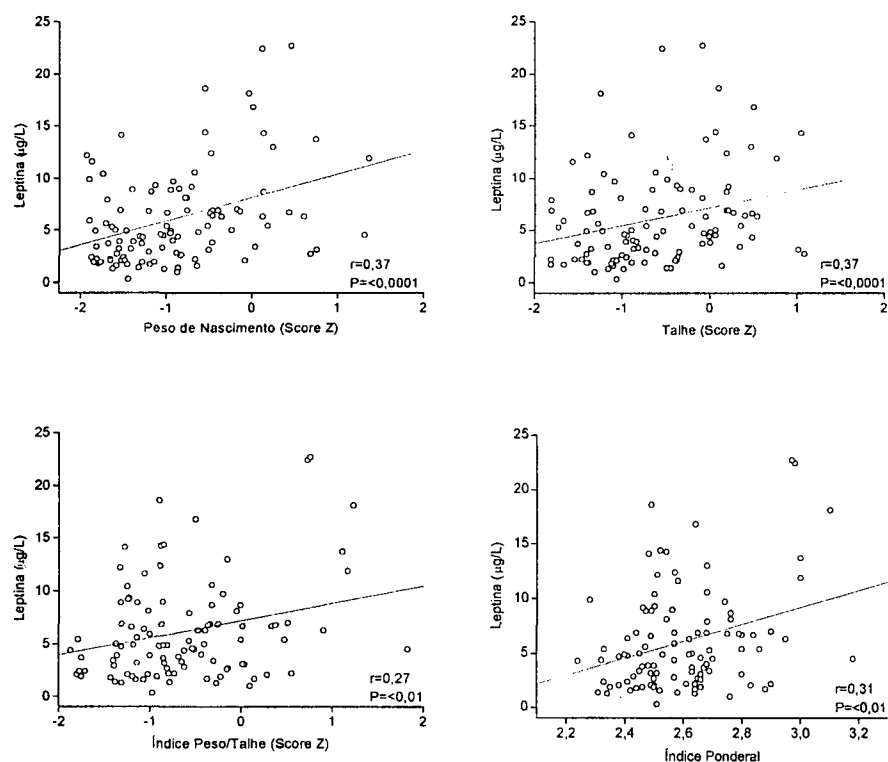
Nota: (n=160)

FIGURA 6 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E O PESO, O TALHE, O ÍNDICE PESO/TALHE (EXPRESSO EM SCORE Z) E O ÍNDICE PONDERAL AO NASCIMENTO NOS GRUPOS PIG E AIG



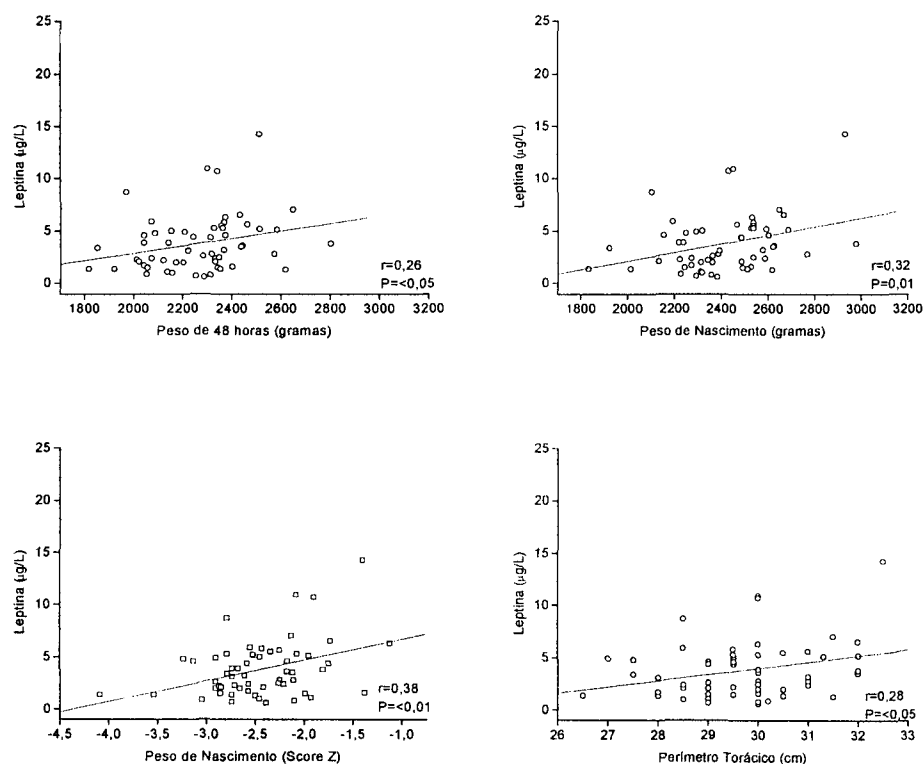
Avaliando os grupos separadamente, os níveis de leptina em sangue de cordão umbilical, no grupo AIG, correlacionaram-se com a idade gestacional ( $r=0,24$ ;  $P=0,01$ ), com o peso de nascimento ( $r=0,37$ ;  $P<0,0001$ ), com o peso de nascimento expresso em *score Z* ( $r=0,37$ ;  $P<0,0001$ ), com o peso de quarenta e oito horas de vida ( $r=0,36$ ;  $P<0,001$ ), com o talhe expresso em *score Z* ( $r=0,26$ ;  $P<0,01$ ), com o índice peso/talhe expresso em *score Z* ( $r=0,27$ ;  $P<0,01$ ), com o índice ponderal ( $r=0,31$ ;  $P<0,05$ ), com o perímetro cefálico ( $r=0,20$ ;  $P<0,05$ ), com o perímetro torácico ( $r=0,34$ ;  $P<0,001$ ) e com o comprimento do seguimento inferior ( $r=0,30$ ;  $P<0,01$ ). A figura 7 ilustra algumas dessas correlações.

FIGURA 7 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E O PESO, O TALHE, O ÍNDICE PESO/TALHE E O ÍNDICE PONDERAL AO NASCIMENTO NO GRUPO AIG



Nas crianças nascidas PIG, as concentrações de leptina em sangue de cordão umbilical correlacionaram-se, significativamente, apenas com o peso de nascimento ( $r=0,32$ ;  $P=0,01$ ), com o peso de nascimento expresso em *score Z* ( $r=0,38$ ;  $P<0,01$ ), com o perímetro torácico ( $r=0,28$ ;  $P<0,05$ ) e com o peso de 48 horas ( $r=0,26$ ;  $P<0,05$ ). A figura 8 demonstra as correlações encontradas.

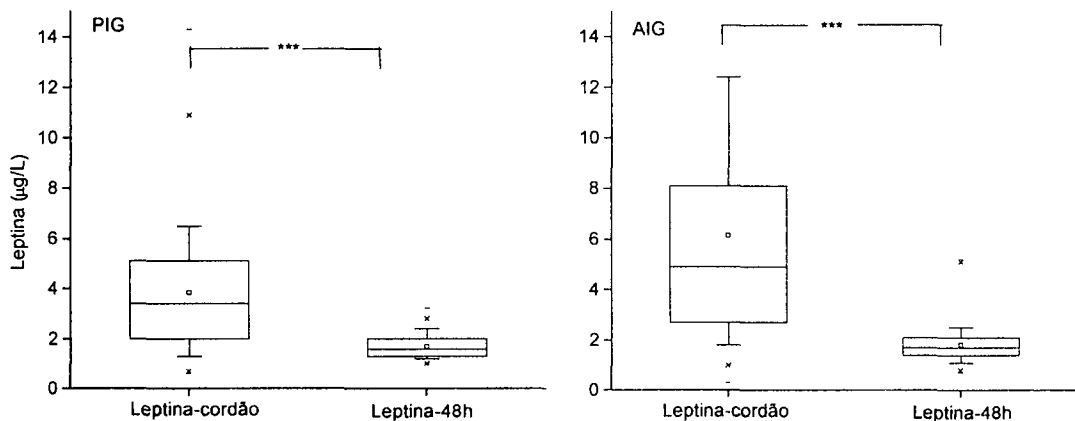
FIGURA 8 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E O PESO DE NASCIMENTO O PERÍMETRO TORÁCICO E O PESO DE 48 HORAS NO GRUPO PIG



#### 4.2.2 Leptina com Quarenta e Oito Horas de Vida

A concentração média de leptina, no grupo de crianças nascidas PIG com quarenta e oito horas de vida ( $1,68 \pm 0,46 \mu\text{g/L}$ ; variação de 1 a  $3,2 \mu\text{g/L}$ ) não foi significativamente diferente da concentração média encontrada nas crianças nascidas AIG ( $1,80 \pm 0,74 \mu\text{g/L}$ ; variação de 0,7 a  $5,2 \mu\text{g/L}$ ;  $P=0,56$ ). Houve uma diminuição nos níveis de leptina nas amostras com quarenta e oito horas de vida em relação às amostras de sangue de cordão umbilical, tanto nas crianças nascidas PIG ( $3,82 \pm 2,72 \mu\text{g/L}$  vs  $1,68 \pm 0,46 \mu\text{g/L}$ ;  $P<0,0001$ ) como nas nascidas AIG ( $6,14 \pm 4,61 \mu\text{g/L}$  vs  $1,80 \pm 0,74 \mu\text{g/L}$ ;  $P<0,0001$ ). A figura 9 ilustra os níveis de leptina em sangue de cordão umbilical e com quarenta e oito horas de vida, nos dois grupos estudados.

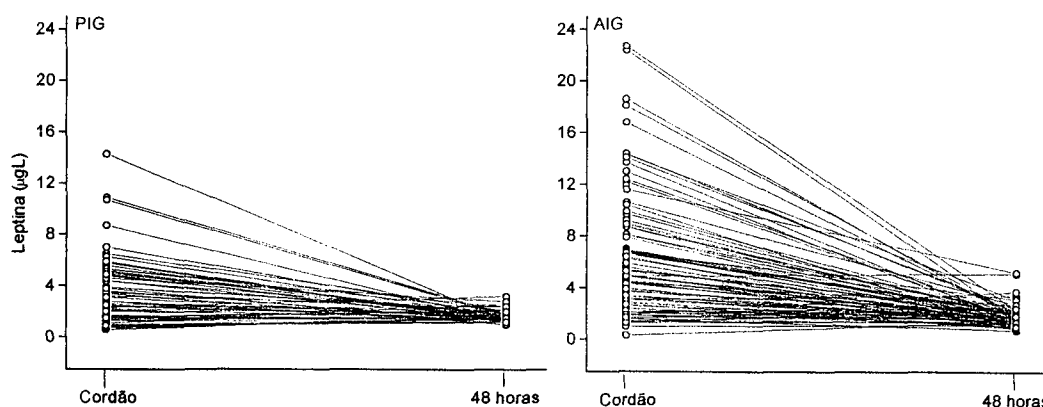
FIGURA 9 - NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E DE CRIANÇAS COM 48 HORAS DE VIDA NOS GRUPOS PIG E AIG



NOTA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis. As linhas verticais (cabelos) indicam o 5.º e 95.º percentis. Os pontos no interior dos retângulos indicam as médias. Os símbolos – e x acima e abaixo dos retângulos são os limites superiores e inferiores. (\*\*\*) $P<0,0001$

A percentagem média de variação dos níveis de leptina no sangue de cordão e no de crianças com quarenta e oito horas de vida, no grupo FIG, foi de  $-26,88 \pm 59,53\%$  (variação de  $-187,68$  a  $91,06\%$ ). Já, nas crianças do grupo controle foi de  $-49,47 \pm 57,20\%$  (variação de  $-369,93$  a  $93,03\%$ ). Houve diferença significativa na variação de leptina entre os grupos ( $P < 0,01$ ). A figura 10 ilustra a variação (em valores absolutos) dos níveis séricos de leptina no sangue de cordão e com quarenta e oito horas de vida.

FIGURA 10 - VARIAÇÃO INDIVIDUAL DOS NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E EM SANGUE DE CRIANÇAS COM 48 HORAS DE VIDA NOS GRUPOS FIG E AIG



Quando analisados em conjunto, os valores de leptina em sangue de crianças com 48 horas de vida não apresentaram correlação significativa com as variáveis clínicas avaliadas, tanto ao nascimento como com 48 horas de vida. A tabela 8 mostra os valores de  $r$  e de  $P$ .

TABELA 8 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA DE 48 HORAS DE VIDA E AS VARIÁVEIS CLÍNICAS AVALIADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG

VARIÁVEL	VALOR DE R	VALOR DE P
Idade Gestacional (semanas)	0,08	0,32
Peso de nascimento (g)	0,08	0,29
Peso de nascimento (Score Z)	0,07	0,35
Peso com 48h (g)	0,06	0,43
Talhe (cm)	0,03	0,66
Talhe (Score Z)	0,03	0,72
Peso/Talhe(Score z)	0,07	0,38
Perímetro Cefálico (cm)	0,05	0,47
Perímetro Torácico (cm)	0,04	0,57
Segmento Inferior (cm)	0,07	0,38
Circunferência do membro inferior (cm)	0,03	0,70
Peso da Placenta (g)	0,11	0,17
Índice Fonderal	0,12	0,13

Avaliando os grupos separadamente, os níveis de leptina em crianças com quarenta e oito horas de vida, nascidas PIG e AIG, também não se correlacionaram, significativamente, com as variáveis clínicas analisadas no nascimento e com quarenta e oito horas de vida.

A percentagem de variação dos níveis de leptina - em sangue de cordão para sangue de crianças com quarenta e oito horas de vida - apresentou correlação com a maioria das variáveis, avaliadas quando os grupos foram analisados em conjunto (tabela 9).

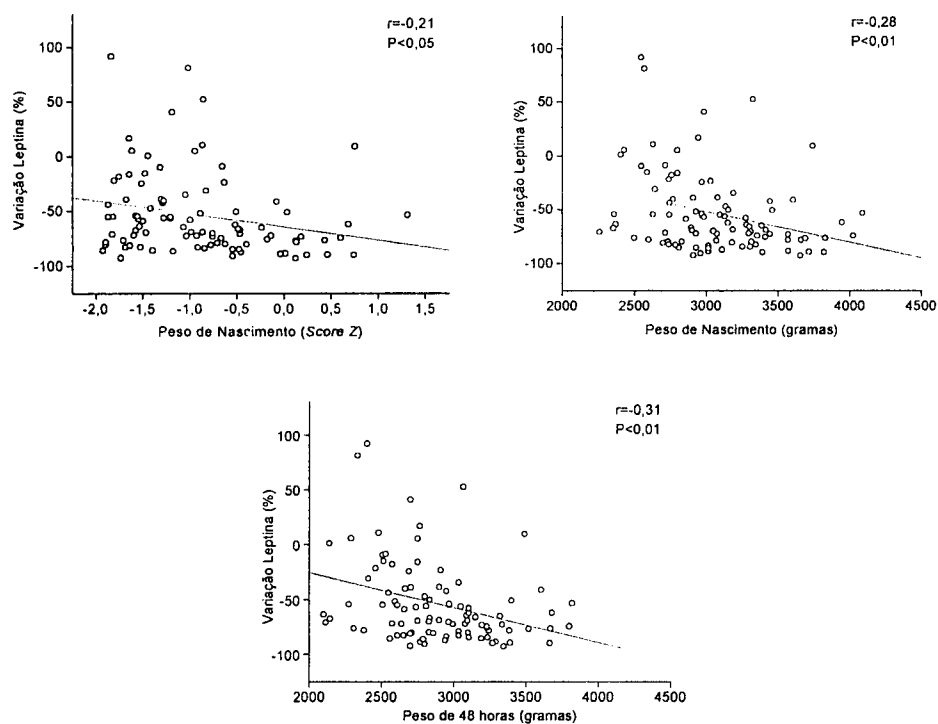


TABELA 9 - CORRELAÇÕES ENTRE A PERCENTAGEM DE MUDANÇA DA LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO PARA SANGUE COM 48 HORAS DE VIDA E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS OBSERVADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG

VARIÁVEL	VALOR DE R	VALOR DE P
Índice Ponderal	-0,13	0,10
Idade Gestacional (semanas)	-0,27	<0,001
Peso de nascimento(g)	-0,32	<0,0001
Peso de nascimento (Score Z)	-0,26	<0,01
Peso com 48h (g)	-0,32	<0,0001
Talhe (cm)	-0,28	<0,001
Talhe (Score Z)	-0,23	<0,01
Peso/Talhe(Score Z)	-0,12	0,14
Perímetro Cefálico (cm)	-0,22	<0,01
Perímetro Torácico (cm)	-0,27	<0,001
Segmento Inferior (cm)	-0,30	<0,001
Circunferência do membro inferior (cm)	-0,24	<0,01
Variação PN-48h (%)	0,06	0,40
Peso da Placenta(g)	-0,14	0,08

Nas crianças nascidas AIG, a percentagem de variação dos níveis de leptina, apresentou correlação significativa com o peso de nascimento ( $r = -0,28$ ;  $P < 0,01$ ), com o peso de nascimento expresso em *Score Z* ( $r = -0,21$ ;  $P < 0,05$ ), com o peso de 48 horas ( $r = -0,31$ ;  $P < 0,01$ ), com o comprimento do segmento inferior ( $r = -0,32$ ;  $P < 0,01$ ), com o perímetro torácico ( $r = -0,23$ ;  $P < 0,05$ ), com o talhe ( $r = -0,26$ ;  $P < 0,01$ ), com o talhe expresso em *Score Z* ( $r = -0,21$ ;  $P < 0,05$ ), com o peso da placenta ( $r = -0,22$ ;  $P < 0,05$ ) e com a idade gestacional ( $r = -0,25$ ;  $P = 0,01$ ). Algumas dessas correlações podem ser vistas, na figura 11.

FIGURA 11 - CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL PARA SANGUE DE CRIANÇAS COM 48 HORAS DE VIDA E O PESO DE NASCIMENTO E O PESO DE 48 HORAS DE VIDA NO GRUPO AIG

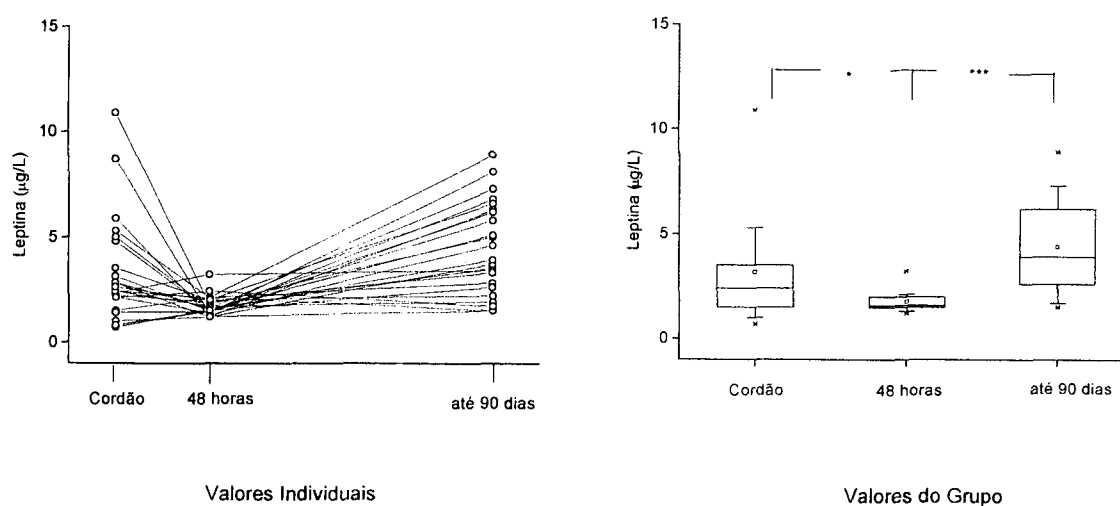


#### 4.2.3 Leptina até os Noventa Dias de Vida

A média dos níveis séricos de leptina, dosados até os noventa dias de vida, nas crianças nascidas FIG, foi  $4,40 \pm 2,23$   $\mu\text{g/L}$  (variação de 1,5 a 8,9  $\mu\text{g/L}$ ; mediana 3,8  $\mu\text{g/L}$ ) e, no grupo AIG, foi  $3,80 \pm 2,55$   $\mu\text{g/L}$  (variação de 1,5 a 12,4  $\mu\text{g/L}$ ; mediana 2,6  $\mu\text{g/L}$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $P=0,27$ ).

Nas crianças nascidas PIG, os níveis séricos de leptina de sangue de cordão umbilical diminuíram em relação aos valores de leptina com quarenta e oito horas de vida ( $3,20 \pm 2,51 \mu\text{g/L}$  vs  $1,75 \pm 0,46 \mu\text{g/L}$ ;  $P=0,01$ ) e aumentaram quando comparados com os níveis dosados até os noventa dias de vida ( $4,40 \pm 2,22 \mu\text{g/L}$ ;  $P<0,05$ ). Os valores absolutos dos níveis de leptina em sangue de cordão umbilical, com quarenta e oito horas e até noventa dias de vida da criança, estão ilustrados na figura 12.

FIGURA 12 - NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL COM 48 HORAS E ATÉ OS 90 DIAS DE VIDA PARA AS CRIANÇAS NASCIDAS PIG

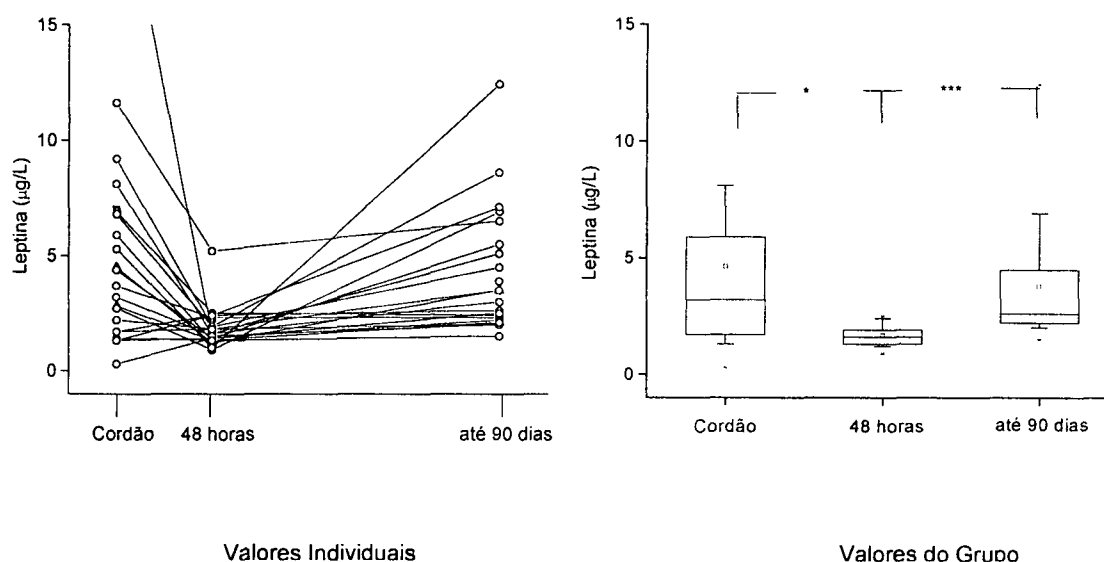


NOTA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis. As linhas verticais (cabelos) indicam o 5.º e 95.º percentis. Os pontos no interior dos retângulos indicam as médias. Os símbolos – e x acima e abaixo dos retângulos são os limites superiores e inferiores. (\* $p=0,01$ ; \*\*\* $p<0,0001$ , respectivamente).

Nas crianças nascidas AIG, os níveis séricos de leptina até os noventa dias ( $3,80 \pm 2,55 \mu\text{g/L}$ ) foram, significativamente, maiores do que os níveis em crianças com

48 horas de vida ( $1,66 \pm 0,47 \mu\text{g/L}$ ;  $P < 0,0001$ ) e semelhantes aos valores em sangue do cordão umbilical ( $4,64 \pm 4,78 \mu\text{g/L}$ ;  $P = 0,99$ ). Os valores absolutos dos níveis de leptina, em sangue de cordão umbilical, com quarenta e oito horas de vida e até os noventa dias, estão ilustrados na figura 13.

FIGURA 13 - NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL COM 48 HORAS E ATÉ OS 90 DIAS DE VIDA PARA AS CRIANÇAS NASCIDAS AIG

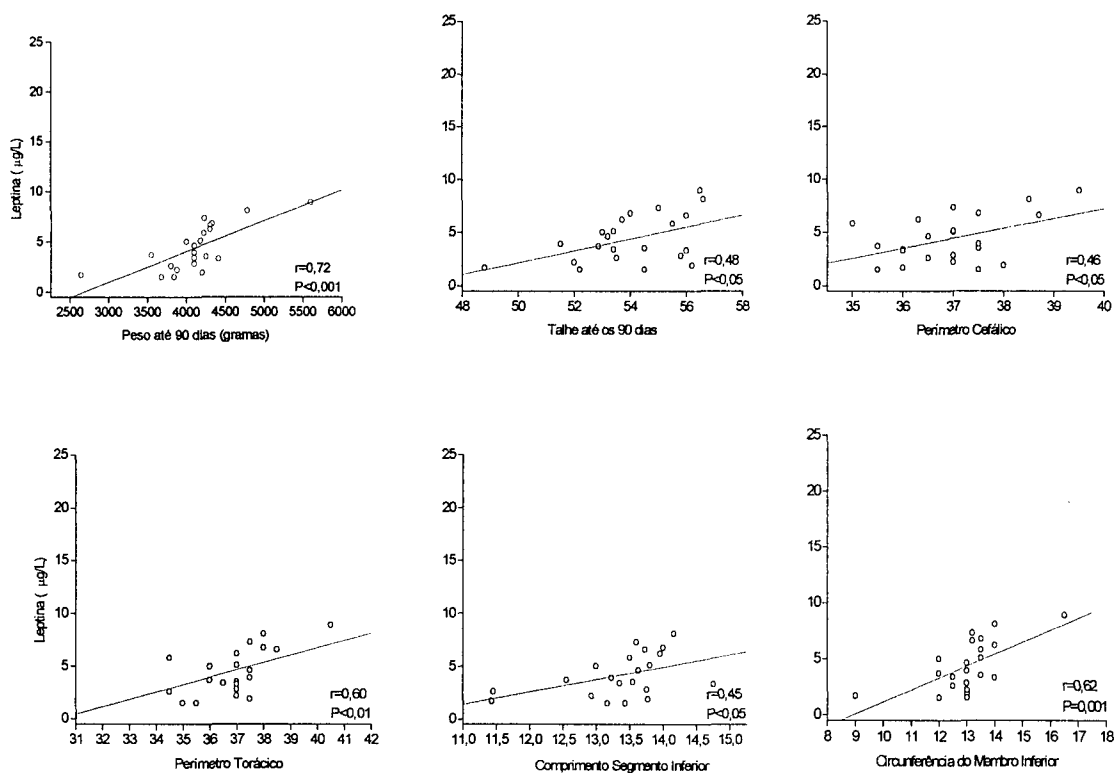


NOTA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis. As linhas verticais (cabelos) indicam o 5.º e 95.º percentis. Os pontos no interior dos retângulos indicam as médias. Os símbolos – e x acima e abaixo dos retângulos são os limites superiores e inferiores. (\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,0001$ , respectivamente).

Os níveis séricos de leptina até os noventa dias de vida, nas crianças nascidas AIG, correlacionaram-se com o peso até os noventa dias ( $r = 0,72$ ;  $P < 0,001$ ), com talhe até os noventa dias ( $r = 0,48$ ;  $P < 0,05$ ), com o perímetro cefálico ( $r = 0,46$ ;  $P < 0,05$ ), com o perímetro torácico ( $r = 0,60$ ;  $P < 0,01$ ), com o comprimento do segmento inferior ( $r = 0,45$ ;  $P < 0,05$ ) e com a circunferência do membro inferior ( $r = 0,62$ ;  $P = 0,001$ ) (figura

14). Nas crianças nascidas AIG, houve correlação somente com a circunferência do membro inferior ( $r=0,60$ ;  $P<0,01$ ).

FIGURA 14 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA EM CRIANÇAS DE 90 DIAS DE VIDA E O PESO DE 90 DIAS O TALHE DE 90 DIAS, O PERÍMETRO CEFÁLICO, O PERÍMETRO TORÁCICO, O COMPRIMENTO DO SEGMENTO INFERIOR E A CIRCUNFERÊNCIA DO MEMBRO INFERIOR NO GRUPO PIG



A média de variação dos níveis séricos de leptina de 48 horas até 90 dias de vida, no grupo PIG, foi de  $2,62 \pm 2,35$  µg/L (variação de  $-0,75$  a  $6,78$  µg/L; mediana  $2,43$  µg/L) e, no grupo AIG, foi de  $2,13 \pm 2,71$  µg/L (variação de  $-0,09$  a  $11,4$  µg/L; mediana  $1,07$  µg/L). A diferença entre os grupos não foi significativa ( $P=0,42$ ).

A variação nos níveis de leptina (em  $\mu\text{g/L}$ ), com quarenta e oito horas de vida para noventa dias, nas crianças nascidas PIG, correlacionou-se significativamente com o ganho no talhe no mesmo período (em  $\text{cm}/\text{dia}$ :  $r=0,51$ ,  $P<0,05$ ; em  $\%/ \text{dia}$ :  $r=0,53$ ,  $P<0,05$ ), com o talhe até os noventa dias de vida ( $r=0,47$ ;  $P<0,05$ ), com o ganho de peso no mesmo período (em  $\%/ \text{dia}$ :  $r=0,68$ ,  $P<0,001$ ; em  $\text{g}/\text{dia}$ :  $r=0,70$ ,  $P<0,001$ ), com o peso até os noventa dias de vida ( $r=0,70$ ;  $P<0,001$ ). A figura 15 ilustra essas correlações.

No grupo controle, a correlação entre a variação dos níveis de leptina, com quarenta e oito horas para os níveis até os noventa dias de vida, foi significativa apenas com o ganho do peso, durante o mesmo período (em  $\text{g}/\text{dia}$ :  $r=0,49$ ,  $P<0,05$ ; em  $\%/ \text{dia}$ :  $0,51$ ,  $P<0,05$ ). A figura 16 ilustra essas correlações.

FIGURA 15 - CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE LEPTINA DE 48 HORAS DE VIDA PARA ATÉ OS 90 DIAS DE VIDA COM O GANHO NO TALHE, O TALHE, O GANHO DE PESO E O PESO AFERIDO ATÉ OS 90 DIAS DE VIDA NO GRUPO PIG

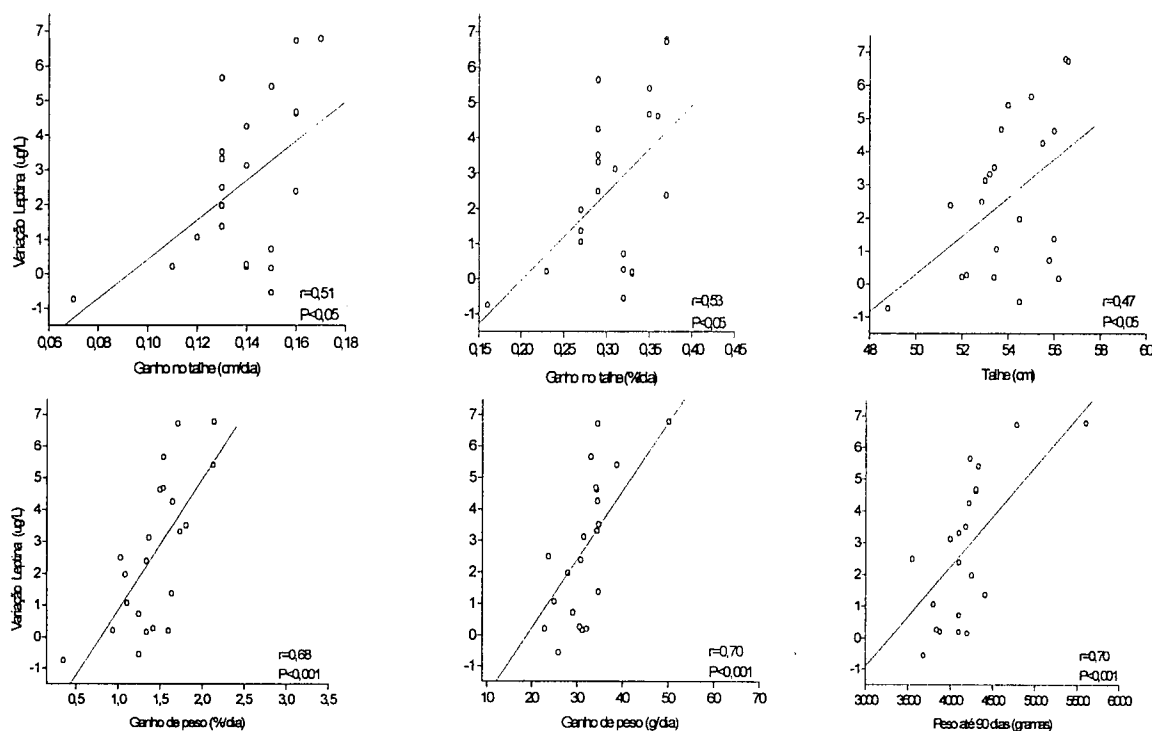
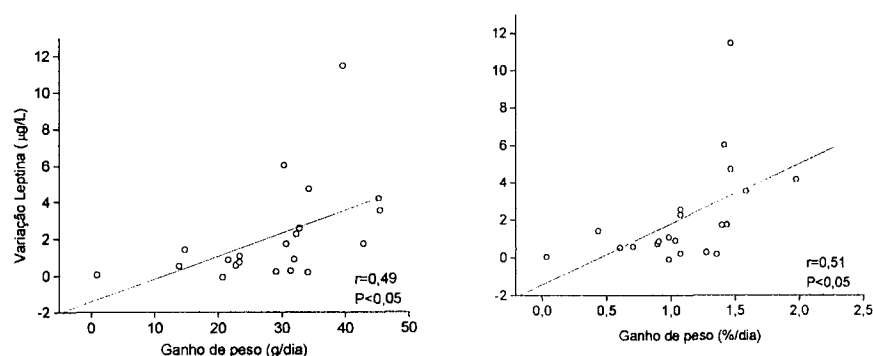


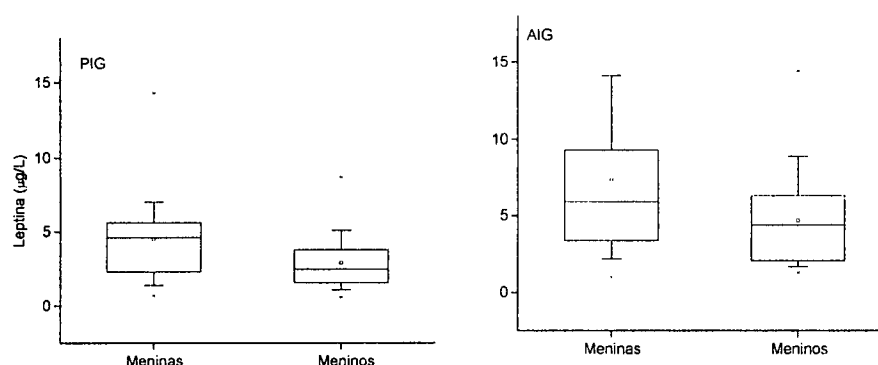
FIGURA 16 - CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE LEPTINA DE 48 HORAS DE VIDA PARA ATÉ OS 90 DIAS DE VIDA COM O GANHO DE PESO NO GRUPO AIG



#### 4.2.4 Gênero

Com relação ao sexo das crianças, tanto no grupo PIG como no grupo AIG, observou-se maiores níveis de leptina no sangue de cordão umbilical em meninas do que em meninos (PIG: meninas,  $4,50 \pm 3,09 \mu\text{g/L}$ ; meninos,  $2,91 \pm 1,80 \mu\text{g/L}$ ,  $P<0,05$ ; AIG: meninas,  $7,34 \pm 5,24 \mu\text{g/L}$ ; meninos,  $4,66 \pm 3,14 \mu\text{g/L}$ ,  $P<0,01$ ) (figura 17). Quando os grupos foram avaliados em conjunto (PIG+AIG), a leptina também mostrou-se maior nas meninas do que nos meninos (meninas,  $6,32 \pm 4,77 \mu\text{g/L}$ ; meninos,  $4,06 \pm 2,87 \mu\text{g/L}$ ,  $P<0,001$ ).

FIGURA 17 - NÍVEIS DE LEPTINA EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL, EM MENINAS E MENINOS NASCIDOS PIG E AIG



NOTA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis. As linhas verticais (cabelos) indicam o 5.º e 95.º percentis. Os pontos no interior dos retângulos indicam as médias. Os símbolos – e x acima e abaixo dos retângulos são os limites superiores e inferiores.

Quanto aos níveis de leptina, com quarenta e oito horas de vida, não houve diferenças entre os sexos (PIG: meninas,  $1,62 \pm 0,44$  µg/L; meninos,  $1,77 \pm 0,47$  µg/L;  $P=0,22$ ; AIG: meninas,  $1,90 \pm 0,79$  µg/L; meninos,  $1,66 \pm 0,65$  µg/L;  $P=0,06$ ). O mesmo aconteceu com os valores até os noventa dias de vida (PIG: meninas,  $4,54 \pm 1,84$  µg/L; meninos,  $4,19 \pm 2,69$  µg/L;  $P=0,72$ ; AIG: meninas,  $4,40 \pm 2,95$  µg/L; meninos,  $3,43 \pm 2,38$  µg/L;  $P=0,25$ ).

#### 4.2.5 Tipo de parto

Analisando os tipos de parto, as crianças do grupo AIG, que nasceram de parto vaginal, apresentaram maiores níveis de leptina em sangue de cordão do que as crianças que nasceram de parto cesareano (Parto vaginal:  $6,76 \pm 4,69$  µg/L; Parto



cesariano:  $5,08 \pm 4,32 \mu\text{g/L}$ ;  $P < 0,05$ ). Já, no grupo FIG, não houve diferença na leptina de sangue de cordão umbilical entre as crianças nascidas de parto vaginal ou cesariano (Parto vaginal:  $3,86 \pm 2,98 \mu\text{g/L}$ ; Parto cesariano:  $3,77 \pm 2,42 \mu\text{g/L}$ ;  $P = 0,91$ ).

Da mesma forma, quando analisados juntos (FIG+AIG), não houve diferença na leptina de sangue de cordão entre as crianças nascidas de parto vaginal e as nascidas de parto cesariano (Parto vaginal:  $5,82 \pm 4,41 \mu\text{g/L}$ ; Parto cesariano:  $4,56 \pm 3,71 \mu\text{g/L}$ ;  $P = 0,07$ ).

## 5 DISCUSSÃO

As crianças nascidas FIG, incluídas neste estudo, foram definidas como aquelas com peso e/ou talhe, ao nascimento, de 2 DP ou mais abaixo da média, comparado com valores de referência suecos para recém-nascidos saudáveis, corrigido para a idade gestacional e sexo (NIKlasson *et al.*, 1991). Foram utilizados valores de referência suecos devido ao caráter multicêntrico do estudo, com o objetivo de padronizar os grupos estudados nos três centros participantes.

Com relação aos critérios utilizados para definir FIG, algumas crianças foram incluídas neste estudo por apresentarem apenas o talhe abaixo do -2DP. KARLBERG e ALBERTSSON-WIKLAND (1995) observaram um risco relativo de baixa estatura 7,1 vezes maior em crianças nascidas FIG, classificadas somente pelo talhe ao nascimento, quando comparadas com crianças com peso e talhe adequados ao nascimento. Nas crianças que foram classificadas utilizando-se apenas o peso de nascimento, este risco foi 5,7 vezes maior do que nas crianças AIG. Portanto, a medição conjugada do talhe e do peso, ao nascimento, é fundamental na classificação das crianças, pois tem o objetivo de abranger um maior número de crianças com risco de baixa estatura e baixo peso, entre outros riscos inerentes à condição do nascimento FIG.

Com a definição de FIG, utilizada no presente estudo, trinta e três das cinquenta e sete crianças (57,9%) foram classificadas por apresentarem peso e talhe ao nascimento abaixo do -2DP; quinze (26,3%) apenas por apresentarem peso abaixo do -2DP e nove (15,8%) apenas por apresentarem talhe baixo do -2DP. Usando a mesma definição, ALBERTSSON-WIKLAND e KARLBERG (1994) encontraram uma maior proporção de crianças nascidas FIG apresentando apenas o peso abaixo do -2DP. Diferenças econômicas e sociais entre o Brasil e a Suécia poderiam justificar os diferentes resultados obtidos nos dois estudos. Enquanto, no Brasil, uma das causas mais comuns para o nascimento FIG é a desnutrição materna, que compromete tanto o

peso como o talhe do recém-nascido, durante toda a gravidez; na Suécia as causas mais comuns são as patologias que acometem principalmente o final da gestação, como a hipertensão arterial e pré-eclâmpsia severa.

Como esperado, as variáveis antropométricas, avaliadas ao nascimento e com quarenta e oito horas de vida, foram significativamente menores nas crianças nascidas PIG, quando comparadas com as crianças nascidas AIG. O peso da placenta também foi menor nas crianças PIG. Entretanto, a relação do peso da placenta/peso de nascimento foi maior nas crianças nascidas PIG. O peso da placenta desproporcionalmente aumentado, demonstrado pela relação peso da placenta/peso de nascimento da criança, pode ser consequência da desnutrição materna (BARKER *et al.*, 1993c).

Nas crianças avaliadas em média aos sessenta e três dias de vida (22 PIG, 21 AIG), as variáveis antropométricas: peso, perímetro torácico e circunferência do membro inferior não diferiram entre os grupos, demonstrando que as crianças nascidas PIG apresentaram uma certa recuperação do crescimento. Além disso, o aumento percentual diário do peso, durante o período de acompanhamento, foi maior nas crianças nascidas PIG, sendo mais um indicativo da recuperação do crescimento nessas crianças. ALBERTSSON-WIKLAND e KARLBERG (1994) verificaram que de 87 a 90% das crianças nascidas PIG, com nutrição pós-natal adequada, recuperam o crescimento atingindo uma estatura adulta normal. A recuperação do crescimento ocorre já nos primeiros dois meses de vida, estando completa ao redor dos dois anos de idade. Esses resultados são semelhantes ao do presente estudo, no qual a maioria das crianças avaliadas até três meses de idade, com uma média de sessenta e três dias de vida, apresentaram recuperação do peso e do crescimento. Com o objetivo de definir a ocorrência ou não de recuperação do crescimento, essas crianças deverão ser avaliadas até os dois ou três anos de idade, quando também será avaliado o crescimento em relação a altura dos pais.

No entanto, tanto no grupo PIG como no AIG, houve crianças que apresentaram ganho de peso abaixo do esperado para uma criança saudável (30 gramas ao dia, nos primeiros três meses de vida) (NEEDLMAN, 1996). Esse fato, associado a outros citados anteriormente (relação peso da placenta/peso do nascimento e maior número de crianças PIG simétricas), vem reforçar a ocorrência de desnutrição tanto da mãe como do filho, em especial nesse grupo estudado, provavelmente devido às baixas condições sócio-econômicas da população avaliada (dados não incluídos na dissertação).

O perímetro cefálico foi uma das variáveis que permaneceu significativamente menor no grupo PIG. Este achado pode indicar uma precocidade do RCIU, durante a gestação, ou um grau mais severo de retardo do crescimento fetal. Este dado é compatível com a incidência maior de crianças PIG, com peso e talhe abaixo do segundo desvio padrão negativo (simétricos), que sugere um retardo de crescimento de iniciado precocemente. STRAUSS e DIETZ (1998) relataram uma associação entre o perímetro cefálico ao nascimento e uma redução do escore de desenvolvimento neurológico. No presente estudo, não foi realizada uma avaliação específica do desenvolvimento neurológico de ambos os grupos. Futuros estudos serão necessários para avaliar a relação entre o perímetro cefálico e o coeficiente de inteligência nessas crianças.

Os níveis séricos de leptina em sangue de cordão umbilical foram significativamente menores nas crianças nascidas PIG, se comparados aos níveis encontrados nas crianças nascidas AIG. Além disso, houve uma correlação positiva entre os níveis séricos de leptina em sangue de cordão umbilical e o peso e o talhe de 48 horas, o peso com quarenta e oito horas de vida, o índice para avaliar a adiposidade com quarenta e oito horas de vida e com o índice ponderal. Estes dados coincidem com a literatura (HARIGAYA *et al.*, 1997; KOISTINEN *et al.*, 1997; HARTMANN *et al.*, 1997; MATSUDA *et al.*, 1997; SCHUBRING *et al.*, 1997; MARCHINI *et al.*, 1998; SHEKAWAT *et al.*, 1998; JAQUET *et al.*, 1998; VARVARIGOU *et al.*, 1999;

MATSUDA *et al.*,1999; ONG *et al.*,1999; SCHUBRING *et al.*,1999; CETIN *et al.*,2000). A relação do tamanho da criança ao nascimento com os níveis de leptina em sangue de cordão umbilical pode refletir o estado nutricional das crianças ao nascimento e/ou uma função da leptina como reguladora do ganho de peso e crescimento fetal. Esta hipótese é consistente com dados experimentais recentes, os quais indicaram que baixas concentrações de leptina são associadas em roedores com a diminuição do níveis séricos de GH, e, também, que a administração exógena de leptina normaliza a secreção de GH (CARO *et al.*, 1997; TRITOS & MANTZOROS, 1997). Além disso, a leptina parece estar diretamente associada às concentrações séricas do IGF-1 e da relação IGF-1/IGFBP3 (a proteína de ligação sérica do IGF-1) (ZHANG *et al.*, 1994; GRINSPOON *et al.*, 1996; CASANUEVA *et al.*, 1997; PAOLISSO *et al.*, 1997). Portanto, é possível que a leptina possa afetar o crescimento intra-uterino diretamente, ou através de uma associação com a insulina ou com sistema IGF-1. PESCADOR (2000), demonstrou uma relação positiva entre os níveis de IGF-1 no sangue de cordão umbilical e o estado nutricional e com a recuperação do crescimento nas crianças nascidas PIG, nos primeiros meses de vida.

Em crianças normais, ocorre grande variação no ganho de peso durante a infância (TANNER, 1994). Estudos longitudinais mostram que dois terços das crianças apresentam alguma mudança do canal de crescimento, nos primeiros dois anos de vida. Nas crianças nascidas PIG, o esperado é que a maioria delas (até 85%) apresentem recuperação do crescimento nesse período. Antes mesmo da descoberta da leptina, OUNSTED e SLEIGH (1975) observaram uma grande diferença no volume de leite ingerido entre as crianças e no ganho de peso. Os autores sugeriram que deveria existir algum fator regulador que poderia determinar o nível de saciedade e a taxa de ganho de peso em cada criança.

De acordo com essa hipótese, um estudo recente demonstrou que os níveis de leptina em sangue do cordão umbilical estão relacionados à adiposidade do recém-nascido e estão fortemente relacionados ao subsequente ganho de peso na infância.

Crianças que apresentaram menores níveis séricos de leptina ao nascimento tiveram maior ganho de peso, do que aquelas com níveis mais altos de leptina. Os níveis de leptina em sangue de cordão umbilical explicaram 9,4% da variação do ganho de peso do nascimento até os quatro meses de idade. Esta relação foi maior do que o efeito da alimentação por leite materno ou por leite artificial (3,5%) e maior do que o momento de introdução de alimentos sólidos (apenas 1%). O efeito sobre o ganho de peso ainda continuou evidente na idade de vinte e quatro meses (ONG *et al.*, 1999). Essas observações são compatíveis com os achados em crianças com deficiência congênita de leptina que, não apresentam leptina ao nascimento, mostram maior ganho de peso posteriormente (MONTAGUE *et al.*, 1997; STROBEL *et al.*, 1998). As crianças nascidas PIG apresentam menores níveis de leptina do que as crianças do grupo AIG no sangue de cordão. Da mesma forma, exibem uma tendência para maior ganho de peso do que as crianças nascidas AIG, reafirmando o que foi sugerido por OUNSTED (1975), ou seja, que a saciedade em recém-nascidos poderia ser determinada *in utero*; que a leptina poderia ser responsável por um dos mecanismos de controle da homeostase do recém-nascido. A favor dessa hipótese está o fato de que 5 a 10% dos obesos têm baixos níveis de leptina (MAFFEI *et al.*, 1995; CONSEDINE *et al.*, 1996). Da mesma forma, baixos níveis de leptina foram observados em índios Pimas não obesos, que ganharam peso posteriormente (RAVUSSIN *et al.*, 1997).

Um estudo recente demonstrou que baixas concentrações de leptina determinam uma redução no gasto energético, através do aumento da concentração do neuropeptídeo Y, um neurotransmissor da via orexígena no hipotálamo e principal alvo de ação da leptina (STEPHENS *et al.*, 1995). Já, um aumento nos níveis de leptina eleva o gasto energético (FAN *et al.*, 1997).

Ao contrário do que tem sido descrito por alguns autores, não se observou correlação entre os níveis de leptina em sangue de cordão umbilical e a idade gestacional (HARIGAYA *et al.*, 1997; MATSUDA *et al.*, 1997; SHEKHAWAT *et al.*, 1998; MATSUDA *et al.*, 1999; GÓMEZ *et al.*, 1999; NG *et al.*, 2000; CETIN *et al.*, 2000). Os

níveis séricos de leptina aumentam com a idade gestacional, principalmente após as trinta e quatro semanas. O aumento das concentrações séricas de leptina no sangue de cordão umbilical, durante a gestação, coincide com o aumento exponencial do tecido adiposo, durante o último trimestre de gravidez (LAPILLONE *et al.*, 1997). Esta relação é observada, após o nascimento, pela forte associação entre as concentrações séricas de leptina e o peso corporal, ou índice ponderal, e também pela diferença nos valores séricos de leptina entre recém-nascidos AIG e PIG. Estudos anteriores mostraram que o ganho de massa gorda durante o último trimestre de gestação é, dramaticamente, reduzido em crianças nascidas PIG (WIDDOWSON *et al.*, 1979; PETERSEN *et al.*, 1988). Uma explicação para a ausência de correlação entre os níveis de leptina e a idade gestacional, encontrada no presente estudo, pode estar no fato do grupo estudado incluir apenas crianças nascidas a termo, com idade gestacional de trinta e sete a quarenta e duas semanas de gestação, quando o período de maior ganho de peso já ocorreu.

Estudos recentes observaram que a placenta pode ser fonte de secreção de leptina, por isso talvez tenha alguma função relacionada ao crescimento fetal (HASSINK *et al.*, 1997; MASUZAKI *et al.*, 1997). No entanto, a relação entre o tamanho da placenta e os níveis de leptina em sangue de cordão umbilical tem gerado controvérsias na literatura. Uma correlação positiva foi demonstrada por alguns autores (KOISTINEN *et al.*, 1997; SCHUBRING *et al.*, 1997; MATSUDA *et al.*, 1997; VARVARIGOU *et al.*, 1999; GÓMEZ *et al.*, 1999; NG *et al.*, 2000), já, em outros estudos, essa interdependência não foi confirmada (TOME *et al.*, 1997; JAQUET *et al.*, 1998; CLAPP *et al.*, 1998; MATSUDA *et al.*, 1999; HYTINANTTI *et al.*, 1999). No presente estudo, esta correlação não foi confirmada nem no grupo PIG nem no AIG. A ausência de correlação entre o tamanho da placenta e a concentração de leptina em sangue de cordão umbilical levanta o questionamento sobre a origem da leptina do sangue do cordão. SCHUBRING e colaboradores (1997) observaram que os níveis de leptina em sangue de cordão umbilical não se correlacionam com os níveis séricos de leptina maternos, sugerindo que a origem da leptina desse cordão seja fetal e/ou

placentária. Os autores mostraram que os níveis de leptina, nas artérias de cordão umbilical, são maiores que os níveis encontrados no sangue venoso do cordão, reforçando a origem fetal da leptina. Apesar deste último achado não ser compartilhado por todos (CETIN *et al.*, 2000), a ausência de correlação da leptina de sangue de cordão umbilical tanto com o tamanho da placenta, quanto com o tamanho do feto sugerem que a leptina em sangue de cordão umbilical seja secretada, principalmente, pelo feto e esteja relacionada diretamente ao seu ganho de peso intra-uterino.

No presente estudo, observamos, em ambos os grupos (PIG-AIG) uma redução média de 6% do peso corporal, após os primeiros dois dias de vida. Esta redução é considerada fisiológica e foi descrita anteriormente (MARCHINI *et al.*, 1990). Paralelo à diminuição do peso, os níveis de leptina com quarenta e oito horas de vida da criança foram menores, quando comparados aos níveis observados em sangue de cordão. Essas variações podem refletir o estado de jejum relativo do recém-nascido, no período pós-parto, em decorrência da passagem do ambiente intra-uterino rico em nutrientes para o meio externo, em que o recém-nascido necessita sugar o seio materno para obter os nutrientes necessários para o seu desenvolvimento. Muitas vezes, a descida do leite materno pode demorar de dois a três dias para que ocorra de forma plena (REBAR, 1989). Resultados semelhantes foram encontrados na literatura (MARCHINI *et al.*, 1997; HARIGAYA *et al.*, 1997; SCHUBRING *et al.*, 1999; HYTINANTTI *et al.*, 1999).

A redução de 6% do peso corporal, que ocorreu nos primeiros dois dias de vida pós-natal, foi acompanhada de uma redução média de 26% nas concentrações de leptina, nas crianças nascidas PIG.

De acordo com um estudo recente, a diminuição nas concentrações séricas de leptina ocorrem dezesseis horas após o nascimento e os níveis séricos de leptina permanecem baixos, pelo menos até o terceiro dia de vida (MARCHINI *et al.*, 1998).



Entre as prováveis explicações para a diminuição da concentração sérica de leptina nas primeiras horas de vida, podem ser citadas as seguintes: o jejum está associado a uma diminuição dos níveis séricos de leptina; inibe a expressão do gene *ob* em humanos e roedores (MAFFEI *et al.*, 1995; FREDRICH *et al.*, 1995; SCHOLZ *et al.*, 1996; JENKINS *et al.*, 1997; NICKLAS *et al.*, 1997; RACETTE *et al.*, 1997). No jejum, mudanças hormonais, como uma diminuição no tônus da insulina, também podem reduzir a expressão de leptina. Outra explicação para os menores níveis de leptina logo após o nascimento, seria a exposição ao frio e a conseqüente ativação do sistema nervoso simpático, para que ocorra a termogênese em resposta ao frio. A ativação do sistema nervoso simpático reduz os níveis de leptina e inibe a expressão do gene *ob* em ratos (TRAYHURN *et al.*, 1995; GIACOBINO, 1996). Dessa forma, a redução da temperatura corporal, que ocorre logo após o nascimento, como uma adaptação à vida extra-uterina, também pode contribuir para a redução dos níveis de leptina. Ainda tentando explicar a redução dos níveis séricos de leptina após o nascimento, pode-se citar a retirada da unidade feto-placentária, já que a placenta é uma fonte rica de leptina (SENARIS *et al.*, 1997).

Com quarenta e oito horas de vida, a diferença nos níveis séricos de leptina entre os grupos PIG e AIG desapareceu, sugerindo que os dois grupos sofreram a mesma influência pós-natal imediata, independentemente do tamanho ao nascimento. HARIGAYA e colaboradores (1997) expressaram o mesmo achado.

Nas crianças avaliadas até noventa dias de vida, observou-se um aumento nas concentrações séricas de leptina, atingindo valores comparáveis àqueles encontrados em sangue de cordão umbilical. As crianças do grupo PIG apresentaram valores de leptina maiores do que as crianças do controle, porém esta diferença não foi significativa. Houve também uma tendência de que fosse maior a variação entre os níveis de leptina com quarenta e oito horas de vida e os encontrados até noventa dias de vida, nas crianças nascidas PIG. Além disso, observa-se uma correlação positiva entre a variação dos níveis de leptina com quarenta e oito horas e os dosados até

noventa dias de vida com o ganho de peso e de talhe durante o mesmo período no grupo PIG. Já, no grupo AIG, esta correlação foi observada apenas com o ganho de peso no mesmo período. Esses resultados reforçam a relação da leptina com o estado nutricional e com a recuperação do peso durante este período.

Existe um dimorfismo sexual bem estabelecido nos níveis séricos de leptina entre adultos e crianças pré-puberais, já que as mulheres mostram maiores concentrações de leptina por unidade de massa gorda do que os homens (ROSENBAUM *et al.*, 1996; HASSINK *et al.*, 1996; CAPRIO *et al.*, 1996). Apesar disso, dados a respeito da diferença de gênero nas concentrações séricas de leptina em recém-nascidos são conflitantes (KOISTINEN *et al.*, 1997; SCHUBRING *et al.*, 1997; MATSUDA *et al.*, 1997)

Os níveis séricos de leptina do sangue de cordão umbilical foram maiores nas meninas do que nos meninos, tanto no grupo PIG como no grupo controle. Entretanto, as meninas apresentaram uma tendência a pesar menos do que os meninos, nos dois grupos.

Conforme JAQUET e colaboradores (1997), este dimorfismo, relacionado ao sexo, já está presente desde a vida intra-uterina. Outros autores confirmaram a diferença nos níveis de leptina relacionada ao sexo, ficando essa diferença independente do peso de nascimento na maioria dos estudos (ONG *et al.*, 1999; SCHUBRING *et al.*, 1999; TOME *et al.*, 1997; HASSINK *et al.*, 1997).

A explicação para essa diferença não é clara. Há uma possibilidade de que o peso de nascimento, ou o índice ponderal, não reflita a composição corporal do recém-nascido. O ideal seria a avaliação exata da composição corporal, avaliando a quantidade de massa magra e de massa gorda em cada sexo. Em crianças maiores nascidas PIG, o peso e o índice de massa corporal também não se correlacionam com os níveis séricos de leptina (BOGUSZEWSKI *et al.*, 1997). Mais estudos são necessários para avaliar se a composição corporal de recém-nascidos do sexo

masculino e feminino é diferente e se existe alguma relação com os níveis de leptina em sangue de cordão umbilical.

Após o período neonatal, a diferença nos níveis de leptina permanece. Em qualquer idade e em qualquer estágio puberal, as meninas apresentam maiores concentrações séricas de leptina do que os meninos, mesmo em crianças jovens, ou seja, com cinco anos de idade, momento em que não é esperado nenhuma diferença hormonal entre os sexos (GARCIA *et al.*, 1997).

Além do peso e da composição corporal, outra possível explicação para essa diferença seria a supressão da síntese de leptina pelos androgênios. Segundo alguns autores, esse fato poderia refletir uma elevação transitória perinatal dos hormônios sexuais, uma vez que os níveis de estradiol são associados com maiores níveis de leptina, enquanto os androgênios podem suprimir a produção da leptina (FOREST *et al.*, 1993; ROSENBAUM *et al.*, 1996; WABITSCH *et al.*, 1997). Da mesma forma, estudos *in vitro* de cultura de adipócitos humanos revelaram um efeito supressivo da testosterona e de seu metabólito ativo, a dihidrotestosterona, sobre a produção de leptina, sugerindo um efeito direto da testosterona no nível da célula gordurosa (XU *et al.*, 1990). Essa supressão foi encontrada tanto em relação ao nível da proteína como do seu RNAm (RENTESCH *et al.*, 1996).

Entretanto, MATSUDA *et al.* (1997) afirmaram que as concentrações séricas de estradiol e testosterona não diferiram entre os sexos, apesar da diferença nos níveis de leptina. Além disso, os autores não encontraram correlações entre as concentrações séricas de leptina e esses hormônios. Eles concluíram que as diferentes concentrações de leptina entre os sexos deve ser atribuída a diferenças genéticas que existem entre homens e mulheres e não ao conteúdo e a distribuição de gordura, ou ao estado hormonal.

O tipo de parto, vaginal ou cesariano, não influenciou os níveis séricos de leptina de sangue de cordão umbilical no grupo de crianças PIG, nem nos grupos analisados em conjunto (PIG+AIG). No estudo de MARCHINI *et al.* (1998), os níveis

séricos de leptina em sangue de cordão também não foram influenciados pelo processo de nascimento.

Já nas crianças nascidas AIG, as que nasceram de parto vaginal apresentaram maiores níveis séricos de leptina, do que as nascidas através de cesariana. Apesar de ter sido uma diferença fracamente significativa, necessita maiores esclarecimentos.

Com os resultados obtidos, podemos concluir que a leptina está relacionada ao estado nutricional das crianças, durante a vida fetal e durante o período neonatal. A forte correlação entre peso corporal e as concentrações de leptina sugere que a massa de tecido adiposo é o maior determinante da secreção de leptina *in utero*.

A investigação das variações nas concentrações de leptina, durante os primeiros anos de vida, especialmente durante o período de recuperação do crescimento - observado em crianças nascidas PIG -, pode ser interessante no entendimento da função específica da leptina, durante esse período de maior necessidade de um balanço energético positivo.

## 6 CONCLUSÕES

- 1) Os níveis de leptina em sangue de cordão umbilical foram menores nas crianças nascidas PIG, se comparados aos níveis encontrados em crianças nascidas AIG.
- 2) Os níveis de leptina de sangue de cordão umbilical são maiores em meninas do que em meninos, independente do grupo estudado.
- 3) Nas primeiras quarenta e oito horas de vida, ocorre uma diminuição dos níveis de leptina, tanto nas crianças nascidas PIG como nas nascidas AIG. Em torno de sessenta e três dias de vida, ocorre um aumento dos níveis de leptina nos dois grupos, desaparecendo a diferença entre os grupos estudados.
- 4) Os níveis de leptina de sangue de cordão umbilical apresentam correlação com o peso, o talhe de nascimento e o índice ponderal. No grupo PIG, essas correlações também foram encontradas após os sessenta dias de vida.
- 5) Houve correlação entre as variações dos níveis séricos de leptina de 48 horas de vida para os níveis até 90 dias de vida com as variáveis antropométricas analisadas no mesmo período, no grupo PIG.

## **ANEXOS**

## **ANEXO 1 - CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA**

Curitiba, 30 de junho de 1998.

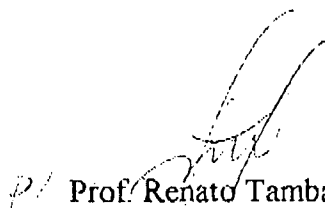
Ilma. Sra.  
Dra. Margaret C.S. Boguszewski  
Departamento de Pediatria  
Neste

Prezada Senhora:

Comunico-lhe que o **Projeto de Pesquisa** assim como seu respectivo **Termo de Consentimento Informado** do trabalho intitulado "**AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO E SECREÇÃO HORMONAL EM CRIANÇAS NASCIDAS PEQUENAS PARA A IDADE GESTACIONAL**", foi aprovado em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no dia 30 de junho de 1998.

Sem mais para o momento, subscrevemo-nos.

Atenciosamente



Prof. Renato Tambara Filho  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos  
do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná



## **ANEXO 2 - CARTA DE ESCLARECIMENTO AOS PAIS**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**  
**HOSPITAL DE CLÍNICAS**  
**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

Prezados pais

Crianças nascidas com baixo peso e/ou estatura apresentam maior risco de baixa estatura durante a infância e adolescência do que crianças nascidas com tamanho adequado, sendo que aproximadamente 10% delas poderão apresentar baixa estatura na vida adulta.

Por este motivo, estamos realizando uma avaliação do crescimento, desenvolvimento e regulação hormonal em crianças nascidas com baixo peso e/ou estatura no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Para que esta avaliação seja adequada, as crianças nascidas com baixo peso e/ou estatura deverão ser acompanhadas pelo Serviço de Puericultura do Hospital de Clínicas pelo período mínimo de dois anos. Havendo persistência da baixa estatura e/ou baixo peso destas crianças durante o período de acompanhamento, avaliação hormonal será indicada.

Caso haja concordância da sua parte, favor assinar o termo de consentimento anexo.

Atenciosamente,

Dra. Margaret C. S. Boguszewski

.....  
Assinatura(s) do(s) responsável

**ANEXO 3 - CARTA DE ESCLARECIMENTO  
AOS PAIS (GRUPO CONTROLE)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**  
**HOSPITAL DE CLÍNICAS**  
**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

Prezados pais

Crianças nascidas com baixo peso e/ou estatura apresentam maior risco de baixa estatura durante a infância e adolescência do que crianças nascidas com tamanho adequado, sendo que aproximadamente 10% delas poderão apresentar baixa estatura na vida adulta.

Por este motivo, estamos realizando uma avaliação do crescimento, desenvolvimento e regulação hormonal em crianças nascidas com baixo peso e/ou estatura no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Para que esta avaliação seja adequada, as crianças nascidas com baixo peso e/ou estatura deverão ser comparadas com crianças normais, da mesma faixa etária. Assim sendo, solicitamos sua autorização para que seu filho faça parte do grupo controle de crianças normais, com crescimento e desenvolvimento acompanhados pelo Serviço de Puericultura do Hospital de Clínicas pelo período mínimo de dois anos. Não será realizado nenhum procedimento invasivo que cause dor ou sofrimento para o mesmo.

Caso haja concordância da sua parte, favor assinar o termo de consentimento anexo.

Atenciosamente,

Dra. Margaret C. S. Boguszewski

.....  
Assinatura(s) do(s) responsável

#### **ANEXO 4 - DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**  
**HOSPITAL DE CLÍNICAS**  
**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

**DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO**

Declaro que fui suficientemente informado (a) a respeito dos objetivos da pesquisa e natureza dos procedimentos citados.

Declaro ainda que concordo que o menor .....  
faça parte do grupo de estudo de crianças nascidas pequenas para a idade gestacional do projeto intitulado: "**Avaliação do Crescimento e Secreção Hormonal em Crianças Nascidas Pequenas para a Idade Gestacional**".

Estou ciente que poderei retirar o menor acima citado do grupo de estudo, se tiver dúvidas sobre o esclarecimento que me forem dados.

Assinatura da mãe ou responsável: .....

Endereço: .....

Data: .....

**ANEXO 5 - DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO  
(GRUPO CONTROLE)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**  
**HOSPITAL DE CLÍNICAS**  
**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

**DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO**

Declaro que fui suficientemente informado (a) a respeito dos objetivos da pesquisa e natureza dos procedimentos citados.

Declaro ainda que concordo que o menor .....  
faça parte do grupo controle de crianças normais do projeto intitulado: "**Avaliação do Crescimento e Secreção Hormonal em Crianças Nascidas Pequenas para a Idade Gestacional**".

Estou ciente que poderei retirar o menor acima citado do grupo de estudo, se tiver dúvidas sobre o esclarecimento que me forem dados.

Assinatura da mãe ou responsável: .....

Endereço: .....

Data: .....



## **ANEXO 6 - PROTOCOLO DE ATENDIMENTO**

## PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

Critérios a serem avaliados ao nascimento e durante os retornos até noventa dias de vida, nas crianças nascidas pequenas para a idade gestacional e no grupo controle.

Gestação	Idade gestacional avaliada pela data da última menstruação e pela ultrasonografia ou exame físico neonatal; intercorrências anteriores e durante a gestação; tabagismo; alcoolismo e drogadição.
Ao nascimento	Aferição do peso, coleta de sangue do cordão umbilical para dosar Leptina.
Dentro de 48 horas de vida	Avaliação de talhe, peso, perímetro cefálico, circunferência torácica, seguimento inferior, circunferência de membro inferior.
2 dias de vida	Sangue* para Leptina (junto com o rastreamento neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria)
14 dias de vida	Medidas iguais àquelas realizadas nas quarenta e oito horas de vida
Consultas até 90 dias de vida	Medidas iguais àquelas realizadas nas vinte e quatro horas de vida; Sangue*para Leptina.

\*O volume de sangue total, recomendado para as dosagens hormonais, é de no máximo 1 mL.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHERNE, W.; HULL, D. The site of heat production in the newborn infant. **Proc R Soc Med**, 1964; 25:1172-1173.
- ALBERTSSON-WIKLAND, K.; KARLBERG, J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. **Acta Paediatr Suppl**, 1994; 399: 64-70.
- APTE, S.; IYENGAR, L. Composition of the human fetus. **Br J Nutr**, 1972; 27:305-312.
- AUWERX & STAELS. Leptin. **Lancet**, 1998; 351:737-742.
- BADO, A. *et al.* The stomach is a source of leptin. **Nature**, 1998; 94:790-793.
- BARKER, D.J.P. *et al.* The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. **BMJ**, 1993c; 306 422-426.
- BOGUSZEWSKI, M.C.S. *et al.* Serum leptin in short children born small for gestational age: relationship with the growth response to growth hormone treatment. **Eur J Endocrinol**, 1997; 137: 387-395.
- BOHRER, M.S.A. Recém-nascido pequeno para a idade gestacional. In: FILHO, N.A.; CORRÊA, M.D. (Ed.) **Manual de Perinatologia**. MEDSI Editora Médica e Científica Ltda, 1995. p.538-543.
- BROOKE, O. *et al.* The body proportions for small-for-dates infants. **Early Hum Dev**, 1984; 10: 85-94.
- BUTTE, N.F.; HOPKINSON, J.M. E NICOLSON, M.A. Leptin in Human Reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 82: 585-589.
- CAMPBELL, S.; SOOTHILL, P. Detection and management of intrauterine growth retardation: a british approach. In: Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S, eds. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**. Boston, Little Brown, 1993; vol 2: 1432-1435.
- CAPRIO, S. *et al.* Hyperleptinemia: an early sign of juvenile obesity. Relations to body fat depots and insulin concentrations. **Am J Physiol**, 1996; 271:E626-E630.
- CARO, E. *et al.* Regulation of *in vivo* growth hormone secretion by leptin. **Endocrinology**, 1997; 138:2203-2206.
- CASABIELL, X. *et al.* Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 82: 4270-4273.

- CASANUEVA, F.F. *et al.* Serum immunoreactive leptin concentrations in patients with anorexia nervosa before and after weight recovery. **Bio Mol Med**, 1997; 60:116-120.
- CETIN, I. *et al.* Fetal plasma leptin concentrations: relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. **Pediatr Res**, 2000; 48:646-651.
- CHAUSSAIN, J.L. *et al.* Adult height in children with prepubertal short stature secondary to intrauterine growth retardation. **Acta Paediatr Suppl**, 1994; 399: 72-73.
- CHEN, H. *et al.* Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. **Cell**, 1996; 84:491-495.
- CINTI, S. *et al.* Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white adipose tissue. **Endocrinology**, 1997; 138:797-804.
- CLAPP 3rd, J.F.; KIESS, W. Cord blood leptin reflects fetal fat mass. **J Soc Gynecol Invest**, 1998; 5:300-303.
- COLEMAN, D.L. & HUMMEL, K.P. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. **Am J Physiol**, 1969; 217:1298-1304.
- COLEMAN, D.L. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. **Diabetologia**, 1978; 14:141-148.
- CONSIDINE, R.V. *et al.* Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. **Clin Invest**, 1995; 95:2986-2988.
- CONSIDINE, R.V. *et al.* Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **N Engl J Méd**, 1996a; 334: 292-295.
- CONSIDINE, R.V. *et al.* Mutation screening and identification of a sequence variation in the human ob gene coding. **Bioch Biophys Res Comm**, 1996b; 320:735-739.
- de ZEGHER, F. *et al.* Small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 82 (7): 2021-2026.
- DENG, C. *et al.* Respective degree of expression of beta1, beta2, and beta3-adrenoceptors in human brown and adipose tissue. **British J Pharm**, 1996; 18:929-934.
- DENNE, S.C. *et al.* Nutrition and metabolism in the high-risk neonate. In: FANAROFF, A.A.; MARTIN, R.J. (Ed.) **Neonatal-Perinatal Medicine**. Mosby, 1997. p.562-621.
- FAN, W. *et al.* Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. **Nature**, 1997; 385:165-168.

- FOREST, M.G.; DUCHARME, J.R.; Gonadotropic and gonadal hormones. Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC, eds. **Paediatric Endocrinology**. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993; 100-120.
- FREDRICH, R.C. *et al.* Expression of *ob* mRNA and its encoded protein in rodents. **J Clin Invest**, 1995; 96:1658-1663.
- FRIEDMAN, J.M. & LEIBEL, R.L. Tackling a weighty problem. **Cell**, 1992; 69:217-220.
- GARAGORRI, J.M. Retraso de crecimiento intrauterino. In: ARIAS MP. **Tratado de Endocrinología Pediátrica**. Madrid : Díaz de Santos, 1997; 310-329.
- GARCIA, R.V. *et al.* Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertal stage. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 82:2849-2855.
- GIACOBINO, J.P. Role of the beta3-adrenoceptor in the control of leptin expression. **Horm Metabol Res**, 1996; 28:633-637.
- GLUCKMAN, P.D.; HEYMANN, M.A. (eds). **Scientific Basis of Pediatric and Perinatal Medicine**. ed 2. London, Edward Arnold Publisher, 1996.
- GÓMEZ, L. *et al.* Leptin values in placental cord blood of human newborns with normal intrauterine growth after 30-42 weeks of gestation. **Horm Res**, 1999; 51: 10-14.
- GONG, D.W. *et al.* Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. **J Biol Chem**, 1996; 271:3971-3974.
- GREEN, E.D. *et al.* The human obese (*ob*) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic maps of chromosome 7. **Genoma Res**, 1995; 5:5-12.
- GRINSPOON, S. *et al.* Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 81:3061-3063.
- GROSS, G.A. *et al.* Plasma leptin concentrations in newborns of diabetic and nondiabetic mothers. **Am J Perinatol**, 1998; 15:243.
- HARDING, J.E.; CHARLTON, V. Experimental nutritional supplementation for intrauterine growth retardation. In: Harrison M, Golbus MS, Filly RA (eds) **The unborn Patient**. Philadelphia, WB Saunders, 1991; 598-609.
- HARIGAYA, A. *et al.* Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 82:3281-3284.
- HARTMANN, B.W.; WAGENBICHLER, P. & SÖREGI, G. Maternal and umbilical-cord serum leptin concentrations in normal, full-term pregnancies. **N Engl J Méd**, 1997; 337:863.
- HASSINK, S.G. *et al.* Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. **Pediatrics**, 1996; 98:201-203.

- HASSINK, S.G. *et al.* Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? **Pediatrics**, 1997; 100:E1.
- HAUSBERGER, F.X. Parabiosis and transplantation experiments in hereditarily obese mice. **Anatom Rec**, 1959; 130:313.
- HERVEY, G.R. The effect of lesions in hypothalamus in parabiotic rats. **J Phy**, 1958; 145:336-352.
- HOKKEN-KOELEGA, A.C.S. *et al.* Children born small for gestational age: Do they catch up? **Pediatr Res**, 1995; 38:267-271.
- HYTINANTTI, T. *et al.* Changes in leptin concentration during the early postnatal period: adjustment to extrauterine life? **Pediatr Res**, 1999; 45:197-201.
- JAQUET, D. *et al.* Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. **J Clin Endocrinol Metab**, 1998; 83:1243-1246.
- JENKINS, A.B. *et al.* Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans. **Diabetologia**, 1997; 40:348-351.
- KAMOHARA, S. *et al.* Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. **Nature**, 1997; 389:374-377.
- KARLBERG, J.; ALBERTSSON-WIKLAND, K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. **Pediatr Res**, 1995; 38:733-739.
- KENNEDY, G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. **Proc Roy Soc**, 1953; 140:578-592.
- KIESS, W. *et al.* Leptin in amniotic fluid at term and at midgestation. In: **Leptin-the Voice of the Adipose Tissue J and J Edition** (Ed. By W.F. Blum, W. Kiess & W. Rascher) J.A. Barth-Verlag, Heidelberg, 1997; 192-200.
- KLEIN, S. *et al.* Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. **Diabetes**, 1996; 45:984-987.
- KLIEGMAN, R.M. Intrauterine growth retardation. In: FANAROFF, A.A.; MARTIN, R.J. (Ed.) **Neonatal-Perinatal Medicine**. Mosby, 1997. p. 203-240.
- KOISTINEN, H.A. *et al.* Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 82:3328-3330.
- LAPILLONNE, A. *et al.* Body composition in appropriate and small for gestational age infants. **Acta Paediatr**, 1997; 86:196-200.
- LEE, G.H. *et al.* Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. **Nature**, 1996; 379:632-635.
- LICINIO, J. *et al.* Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. **Nature Med**, 1997; 3:575-579.

- LONNQVIST, F. *et al.* Leptin secretion from adipose tissue in women. Relationship to plasma levels and gene expression. **J Clin Invest**, 1997a; 99:2398-2404.
- LONNQVIST, F. *et al.* Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. **Inter J Obes Rel Metab Dis**, 1997b; 21:255-260.
- MAFFEI, M. *et al.* Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nat Méd**, 1995; 1: 1155 – 1161.
- MAFFEI, M. *et al.* Absence of mutations in the human OB gene in obese/diabetic individuals. **Diabetes**, 1996 ; 45:679-682.
- MANTZOROS, C.S.; MOSCHOS, S.J. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. **Clin Endocrinol**, 1998; 49:551-567.
- MARCHINI, G.; PERSSON, B.; UVNAS-MOBERG, K. Plasma gastrin and somatostatin levels in infants during the first four postnatal days. **J Dev Physiol**, 1990; 14:157-162.
- MARCHINI, G. *et al.* Plasma leptin in infants: relationship to birth weight and weight loss. **Pediatrics**, 1998; 101:429-432.
- MARCHINI, G.; PERSSON, B.; MARCUS, C. Influence of body temperature on thyrotropic hormone release and lipolysis in the newborn infant. **Acta Paediatr**, 1995; 84:1284-1288.
- MASUZAKI, H. *et al.* Human obese gene expression: adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. **Diabetes**, 1995; 44:855-858.
- MASUZAKI, H. *et al.* Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. **Nature Med**, 1997a; 3:1029-1033.
- MATKOVIC, V. *et al.* Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin level in young females. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 82:1368-1372.
- MATSUDA, J. *et al.* Serum leptin concentrations in cord blood: relationship to birth weight and gender. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 82:1642-1644.
- MATSUDA, J. *et al.* Dynamic changes in serum leptin concentrations during the fetal and neonatal periods. **Pediatr Res**, 1999; 45:71-75.
- MONTAGUE, C.T. *et al.* Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. **Nature**, 1997a; 387:903-908.
- MONTZOROS, C.S.; MOSCHOS, S.J. Leptin: in search of role (s) in human physiology and pathophysiology. **Clin Endocrinol**, 1998; 49:551-567.
- MOORE, K. The fetal period. In Moore KL, ed: **The developing human**, 4 th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1988; 87-103.
- MORAGAS, A.; TORAN, N. Prenatal development of brown adipose tissue in man. A morphometric and biomathematical study. **Biol Neonate**, 1983; 43:80-85.

- MORRIS, S.S. *et al.* Effect of breastfeeding and morbidity on the development of low birthweight babies in Brazil. **Acta Paediatr**, 1999; 88: 1101-1106.
- NEEDLMAN, R.D. Growth and development In: BEHRMAN, R.E.; Kliegman, R.M.; ARVIN, A.M.; NELSON, W.E. (Ed.) **Textbook of pediatrics**. Saunders Company, 1996. p.30-72.
- NG, P.C. *et al.* Leptin and metabolic hormones in preterm newborns. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, 2000; 83:198-202.
- NICKLAS, B.J. *et al.* Racial differences in plasma leptin concentrations in obese postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 82:315-317.
- NIKI, T. *et al.* Human obese gene: molecular screening in Japanese and Asian Indian NIDDM patients associated with obesity. **Diabetes**, 1996; 45:675-678.
- NIKlasson, A. *et al.* An update of the swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977-1981). **Acta Paediatr Scand**, 1991; 80:756-62.
- NIKlasson, A.; KARLBERG, J. Weight-for-height model in newborn swedish infants. **Acta Paediatr**, 1993; 82:333-339.
- OGUEH, O. *et al.* The relationship between leptin concentration and bone metabolism in the human fetus. **J Clin Endocrinol Metab**, 2000; 85:1997-1999.
- ONG, K.K.L. *et al.* Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. **J Clin Endocrinol Metab**, 1999; 84:1145-1148.
- OUNSTED, M.; SLEIGH, G. The infant's self-regulation of food intake and weight gain. Difference in metabolic balance after growth constraint or acceleration in utero. **Lancet**, 1975; 1:1393-1397.
- PAOLISSO, G. *et al.* Serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action and cognitive function. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 82:2204-2209.
- PARKIN, J.M. *et al.* Rapid assesment of getational age at birth. **Arch Dis Chid**, 1976; 51: 259-263.
- PESCADOR, M.V. B. **Níveis séricos de IGF-1 e IGFBP-3 durante os primeiros dias de vida em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional: relação com parâmetros antropométricos**. Curitiba, 2000.93 f. Dissertação (Mestrado em Endocrinologia Pediátrica) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- PETERSEN, S. *et al.* Lean body mass in small for gestational age and appropriate for gestational age infants. **J Pediatr**, 1988; 113:886-889.



- RACETTE, S.B. *et al.* Response of serum leptin concentrations to 7 d of energy restriction in centrally obese African Americans with impaired or diabetic glucose tolerance. **Am J Clin Nutr**, 1997; 66:33-37.
- RAVUSSIN, E. Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. **Nature Med**, 1997; 3:238-240.
- REBAR, R.W. The breast and the physiology of lactation. In: CREASY e RESNIK. **Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice**. Philadelphia : Saunders Company, 1989: 153-169.
- RENTSCH, J. e CHIESI, M. Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. **FEBS Lett**, 1996; 379:55-59.
- ROSENBAUM, M. *et al.* Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. **J Clin Endocrinol Metab**, 1996; 81:3424-3427.
- SCHOLZ, G.H. *et al.* Dissociation of serum leptin concentration and body fat content during long term dietary intervention in obese individuals. **Horm Metab Res**, 1996; 28:718-723.
- SCHUBRING, C. *et al.* Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 82: 1480-1483.
- SCHUBRING, C. *et al.* Rapid decline of leptin serum levels in healthy neonates after birth. **Eur J Pediatr**, 1998; 157:236-264.
- SCHUBRING, C. *et al.* Leptin serum concentrations in healthy neonates within the first week of life: relation to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass index and weight. **Clin Endocrinol**, 1999; 51:199-204.
- SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. Nascidos vivos na cidade de Curitiba em 1999. Curitiba, 2000.
- SEEDS, J. Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. **Obstet Gynecol**, 1984; 64:303.
- SENARIS, R. *et al.* Synthesis of leptin in human placenta. **Endocrinology**, 1997; 138:4501-4504.
- SENTERRE, J. Intrauterine growth retardation. **J Nueva York: Raven Press**. 1989.
- SIERRA-HONIGMANN, M.R. *et al.* Biologic action of leptin as an angiogenic factor. **Science**, 1998; 281:1683-1685.
- SINHA, M.K. *et al.* Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. **J Clin Invest**, 1996a; 97:1344-1347.
- SINHA, M.K. *et al.* Evidence of free and bound leptin in human circulation. **J Clin Invest**, 1996c; 98:1277-1282.
- SIVAN, E. *et al.* Leptin is present in human cord blood. **Diabetes**, 1997; 46:917-919.

- STAVE, U. (Ed.) **Perinatal Physiology**, Plenum Publishing, New York, 1978.
- STEINER, R. A. Lords and ladies leapin on leptin. **Endocrinology**, 1996; 137:4533-4535.
- STEPHENS, T.W. *et al.* The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. **Nature**, 1995; 377:530-532.
- STRAUSS, R.S.; DIETZ, W.H. Growth and development of term children born with low birth weight: effects of genetic and enviromental factors. **J Pediatr**, 1998; 133:67-72.
- STROBEL, A. *et al.* A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. **Nat Genet**, 1998; 18:213-215.
- TANNER, J.M. Growth from birth to two: a critical review. **Acta Med Aux**, 1994; 26:7-45.
- TARTAGLIA, L.A. *et al.* Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. **Cell**, 1995; 83:1263-1271.
- TARTAGLIA, L. The leptin receptor. **J Biol Chem**, 1997; 272:6093-6096.
- TENOVUO, A. *et al.* Growth of 519 small for gestational age infants during the first two years of life. **Acta Paediatr Scand**, 1987; 76:636-646.
- TODROS, T. *et al.* Body proporcionality of small-for-date fetus: is related to aetiological factors? **Early Hum Dev**, 1996; 45:1-9.
- TOME, A.M. *et al.* Sex-based differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood at delivery. **Eur J Endocrinol**, 1997; 137:655-658.
- TRAYHURN, P.; DUNCAN, J.S. E RAYNER, D.V. Acute cold-induced suppression of *ob* gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. **Bioch J**, 1995; 311:729-733.
- TRITOS, N. & MANTZOROS, C.S. Leptin: its role in obesity and beyond. **Diabetologia**, 1997; 40:1371-1379.
- USHER, R.M. Intrauterine growth of live born caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in seven dimensions of infants born 25-44 weeks of gestation. **J Pediatr**, 1969; 74:901.
- VARVARIGOU, A.; MANTZOROS, C.S. E BERATIS, N.G. Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. **Clin Endocrinol**, 1999; 50: 177-183.
- VILLAR, J.; BELIZAN, J.M. The timing factor in the pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome. **Obstet Gynecol Surv**, 1982; 37 (8):499-506.
- WABITSCH, M. *et al.* Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. **J Clin Inves**, 1997; 100:808-813.

- WARSHAW, J.B. Intrauterine growth retardation. In: LIFSHITZ, F. (Ed.) **Pediatr Endocrinol.** New York : Marcel Dekker, 1997. p. 95-101.
- WHITE, D.W. *et al.* Leptin receptor (OB-R) signaling. Cytoplasmic domain mutational analysis and evidence for receptor homo-oligomerization. **J Biol Chem**, 1997; 272:4065-4071.
- WIDDOWSON, E.M.; SOUTHGATE, D.A.T. E HEY, E.N. Nutrition and metabolism of the fetus and infant. In: **Visser HKA**, ed. The Hague: Martinus Nijhoff, 1979; 169-177.
- WILLIAMS, A.F. Causes of intrauterine growth retardation. **Highlights**, 1995; 3(1):3-5.
- WOLLMANN, H.A. Intrauterine growth restriction definition and etiology. **Horm Res**, 1998; 49 (suppl 2):1-6.
- XU, K.; DePERGOLA, G. E BJÖRNTOR, P. The effects of androgens on the regulation of lipolysis in adipose precursor cells. **Endocrinology**, 1990; 126:1229-1234.
- YU, W.H. *et al.* Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. **Proc Natl Acad Sci USA**, 1997; 94:1023-1028.
- ZHANG, Y. *et al.* Positional cloning of the obese gene and its human homologue. **Nature (London)**, 1994; 372:425-432.
- ZIEGLER, E. *et al.* Body composition of the reference fetus. **Growth**, 1976; 40:329.